Paris 1972
N°

Année 1972

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

31

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Patrick TOURNANT

NE LE 26 MARS 1944 A COMPIEGNE (OISE)

Externe des Hôpitaux de Paris

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS PERIPHERIQUES.

A PROPOS DE SEIZE CAS.

PRESIDENT : MONSIEUR CHRISTIAN SORS, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Patrick TOURNANT

NE LE 26 MARS 1944 A COMPIEGNE (OISE)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1972

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS PERIPHERIQUES.

A PROPOS DE SEIZE CAS.

PRESIDENT : MONSIEUR CHRISTIAN SORS, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père

Le Docteur Pierre TOURNANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Ancien Médecin Chef du Service de Pneumologie de l'Hôpital de Compiègne et du Centre départemental de Chirurgie thoracique de l'Oise

Dont la vie reste pour moi le plus bel exemple.

A ma Mère

en témoignage de mon affection filiale.

A mes cinq Frères et Belles-Soeurs

A tous les miens

A tous mes amis.

A notre Maître,

le Professeur Agrégé Christian SORS

Médecin des Hôpitaux.
Médecin Chef du service de Pneumologie de l'Hôpital de la Salpétrière.

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et témoigné tant de sollicitude.

Qu'il trouve ici l'assurance de mon profond respect et de ma grande admiration.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Maurice BARIETY.

Monsieur le Professeur Henri BOUR.

Monsieur le Professeur Agrégé Maurice MERCADIER.

Monsieur le Professeur Raymond TURPIN.

Monsieur le Professeur Pierre SOULIE.

Monsieur le Professeur Boris KREIS.

Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER.

Monsieur le Professeur Maurice AUBRY.

Monsieur le Professeur Agrégé Paul MORIN.

Monsieur le Professeur Agrégé Georges THOMERET.

Monsieur le Professeur J. TURIAF

Monsieur le Professeur Charles COURY.

Monsieur le Professeur Jean-Jacques WELTI.

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout ce qu'il m'ont appris.

Au Professeur CHOMETTE

que nous tenons à remercier de l'amabilité avec laquelle il a mis à notre disposition les comptes rendus anatomo-pathologiques de nos observations.

P L A N

I - INTRODUCTION - DEFINITION - HISTORIQUE.

II - ETUDE ANALYTIQUE DE SEIZE OBSERVATIONS.

III - ETUDE CLINIQUE.

IV - RADIOLOGIE.

V - BRONCHOSCOPIE.

VI - EVOLUTION.

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

VIII - TRAITEMENT.

IX - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

X - CONCLUSIONS.

XI - BIBLIOGRAPHIE.

ooOoo

INTRODUCTION - DEFINITION

La plupart des auteurs avaient coutume de distinguer jusqu'alors deux catégories de cancers broncho-pulmonaires : les proximaux et les autres, qu'ils désignaient volontiers de "périphériques".

Les proximaux, situés sur les gros troncs bronchiques avaient un fâcheux pronostic. Le traitement chirurgical, un effet était souvent impossible, en raison même de leur situation sur les gros troncs, ne permettant pas d'exérèse localisée, ou de leur développement vers le médiastin, les rendant inextirpables. Ces cancers évoluaient rapidement localement, tant par compression que par envahissement et les métastases survenaient progressivement, certaines dès le début.

Et l'opinion générale affectait aux autres cancers dits "périphériques" un pronostic bien meilleur. Situés sur une bronche segmentaire ou au-delà, s'ils étaient découverts à un stade précoce, ils faisaient l'objet d'une exérèse souvent limitée. L'absence de reprise évolutive locale et un long délai d'apparition des métastases étaient fréquents. Cependant, il n'en était pas toujours ainsi et l'on était frappé dans certains cancers de ce dernier groupe par la survenue insolite, après un premier stade localisé d'une dissémination lymphangitique et de métastases précoces et multiples. Constitués de néoplasmes développés sur des bronchioles, derniers éléments bronchiques avant les alvéoles, ce sont ceux-là seulement qui méritent d'être appelés périphériques comme l'entend Sors.

La présente étude va chercher à les individualiser et à les distinguer des cancers distaux des bronches segmentaires et sous-segmentaires.

La fibroscopie qui permet une exploration endoscopique jusque dans les bronches sous-segmentaires est l'un des examens les plus intéressants. Elle tend à éliminer un cancer distal et par là même présume du siège périphérique du cancer.

Histologiquement, ces cancers peuvent correspondre aux formes des cancers proximaux notamment malpighiens et anaplasiques; mais une partie importante est représentée par des néoplasmes particuliers qu'il s'agisse de cancers bronchiolo-alvéolaires ou de cancers développés sur des foyers pulmonaires cicatriciels, tuberculeux en particulier.

Disons d'emblée la difficulté du diagnostic avec le cancer pulmonaire secondaire : radiologiquement, il peut prendre le même aspect. Le problème est encore plus aigu en ce qui concerne les formes histologiques à type d'adéno-carcinome dont il est très difficile d'affirmer l'origine, aux dépens d'éléments glandulaires bronchiques ou d'éléments glandulaires extra bronchiques (pancréas, estomac, rein et prostate) ayant disséminé au niveau des poumons. C'est dire dans ces cas la nécessité d'un examen clinique soigneux et d'examens complémentaires les plus complets et les plus précis en dépit desquels le caractère primitif ou secondaire reste bien souvent en suspens jusqu'à la vérification anatomique.

ooOoo

Rappelons brièvement l'historique de deux cancers qui méritent bien leur individualité :

- Le bronchiolo-alvéolaire,
- le cancer sur cicatrice.

o o
o

Le cancer bronchiolo-alvéolaire, longtemps considéré comme entité exceptionnelle a donné lieu à bien des controverses doctrinales.

Malassez en 1876 en fit la première description. Il s'agissait d'une femme de 47 ans, rapidement décédée dans un état de dyspnée croissante. A l'histologie il ne fut pas retrouvé de lésion en dehors des poumons. Les parois alvéolaires étaient tapissées d'un épithélium cylindrique mucipare. Dès cette époque Malassez pose le problème de l'histogénèse . "Les cellules épithéliales sont elles nées dans les vésicules ou dans les dernières ramifications bronchiques pour s'étendre ensuite aux vésicules du lobule correspondant ?".

Aucun élément nouveau n'apparait jusqu'aux travaux de Bonne (1939) qui établit un rapprochement du cancer alvéolaire avec la "Jagkziekte", affection transmissible du mouton, d'origine virale probable et dont l'aspect histologique était similaire. Cependant, de telles lésions ont été par la suite reproduites chez la souris par l'injection de virus influenza et chez les bovidés exposés aux vapeurs nitreuses, si bien qu'on a pensé qu'il s'agissait beaucoup plus d'une réaction métaplasique du revêtement alvéolaire en réponse à des stimuli divers.

D'ailleurs Cuba Caparo, par la suite a montré chez le mouton péruvien l'existence de métastases à distance, témoignant du caractère malin de l'affection.

Herbut en 1946 établit une différence entre le cancer bronchiolo-alvéolaire primitif et plusieurs cancers métastatiques présentant l'aspect

de cancers alvéolaires avec un revêtement unistratifié des alvéoles. Avec certains auteurs, il pense que les carcinomes secondaires sont caractérisés par leur plus grande fréquence, l'existence d'autres métastases viscérales et la destruction des cloisons interalvéolaires. Les primitifs, au contraire seraient localisés au parenchyme pulmonaire avec des cloisons intraalvéolaires respectées, réalisant une "adénomatose pulmonaire maligne".

Quelques années plus tard, NC. Delarue et E.A. Graham reprenant la thèse originelle, admettent l'origine multicentrique du néoplasme pour lequel ils adoptent la dénomination de "carcinome à cellules alvéolaires" pour les opposer aux formes comparables mais localisées correspondant à des adénocarcinomes pulmonaires périphériques d'origine bronchique. Herbut en 1946 avait établi la filiation entre les formes localisées et disséminées et cette position est défendue par Storey, Knudson et Lawrence. En groupant 119 observations ils admettent que le caractère multicentrique apparent est dû à la dissémination à partir d'un foyer unique.

Citons les travaux de Swan et de Simon, qui croient distinguer une forme bénigne à cellules cylindriques régulières (adénomatose) et une forme maligne à cellules cylindro-cubiques irrégulières (cancer à cellules alvéolaires).

Bien des auteurs ne s'accordent pas sur le caractère originellement bronchique ou alvéolaire de la maladie.

Le principal argument en faveur de l'origine alvéolaire était, outre la conservation de la fonction phagocytaire de ces cellules cubiques, témoin de leur origine mésodermique, la possibilité de greffe de ce type de carcinome sur des scléroses pulmonaires antérieures, telles que la sclérodermie. Mais bientôt cette origine alvéolaire était controversée par les travaux de Herbut, Liebow, qui ont constaté, au niveau des bronchioles, des proliférations papillaires semblant s'étendre vers les alvéoles, réalisant aussi pour certains (Hutchinson) une transition graduelle de l'épithélium.

Récemment, il semble que l'origine bronchiolaire soit définitivement établie grâce aux travaux de Geller et Tolker. Par étude ultra structurale, ces auteurs ont découvert dans le cancer bronchiolo-alvéolaire 2 types de cellules essentiels, un clair et un sombre, correspondant à ceux que l'on trouve dans l'épithélium bronchique normal.

Ainsi, il convient de considérer actuellement avec Liebow que le cancer bronchiolo-alvéolaire représente un adénocarcinome bien différencié se développant à partir d'une bronchiole et se propageant vers les alvéoles adjacents dont les cloisons serviraient de stroma.

o o
o

Le cancer périphérique sur cicatrice a également animé bien des débats; sa notion est ancienne. En pathologie générale, on connait l'importance de l'inflammation chronique à l'origine du cancer. Selon Raeburn, à la suite de lésions destructrices, seules les bronchioles sont capables d'hyperplasie maligne et ceci nous explique la situation exclusivement périphérique de ce cancer.

En 1939 Friedrich étudie 15 observations de ces tumeurs à proximité d'un repli pleural. Elles contiennent au centre un tissu fibreux, "cicatriciel, anthracosique". Cette cicatrice peut-être soit hyaline ou paucicellulaire, soit formée de tissus entrelacés. Il retient comme preuve de l'origine de la tumeur :

- sa situation centrale
- son imprégnation anthracosique, attestant sa préexistence sur le cancer.

La tuberculose apparait le plus souvent en cause et cette opinion est soutenue par Rossle puis par Luders et Themel qui précisent qu'il peut également s'agir de cicatrice d'infarctus et ils insistent sur les images de thromboses artérielles et sur les cristaux de cholestérol.

En 1956 Busch étudie 190 cicatrices pulmonaires d'autopsies diverses et trouve 12 cancers. Ce fait démontre bien le rôle de l'inflammation chronique entrainant une hyperplasie dégénérative, et les frontières entre hyperplasie bénigne et maligne sont bien difficiles à saisir. Genser, à la même époque préfère le terme de cancer "au voisinage de cicatrice".

Galy remet en doute certains critères de Friedrich et en particulier pense que si ces cicatrices sont antérieures à la tumeur elles devraient, étant donné l'étendue de leur centre conjonctif être visibles radiologiquement avant la survenue du cancer.

Oudet pense que l'existence d'une cicatrice au centre de la tumeur est un argument décisif mais que le critère le plus démonstratif semble être l'observation antérieure d'un état radiologique pathologique. Mais encore faut-il un temps d'observation suffidant pour éviter la confusion avec un néoplasme parrticulièrement lent.

Les pourcentages de tels cancers sont diversement appréciés.

Pour Luders et Themel ils représenteraient 80% des cancers périphériques.

Pour Raeburn 60%

Walter et Price 55%

Pour Galy 30%

et presque 100% des cancers sous pleuraux.

o o

o

Quant aux cancers périphériques non développés au contact de cicatrices, ils sont plus rares. Pour certains dont Oudet, l'étude attentive des pièces opératoires ou anatomiques montre un tel remaniement, tant sous l'influence du cancer que sous celle de son stroma inflammatoire, qu'il devient impossible d'identifier cette cicatrice qui existait dans quelques cas. Ces cancers développés sur les bronchioles ont les mêmes formes histologiques que les cancers des bronches. Nous verrons cependant que leur étude permet de les individualiser.

o o

o

Les anatomopathologistes insistent sur la difficulté de classer parfois ces tumeurs périphériques dans un groupe bien défini.

En effet, au sein de la même tumeur existent souvent des types cellulaires différents et de même, la différenciation n'est pas toujours identique d'un endroit à l'autre. De toutes façons on ne saurait passer en aucune façon, pour un diagnostic histologique précis de la pièce opératoire et autant que possible nécropsique.

Les pourcentages de formes histologiques rencontrés dans les cancers périphériques comportent des différences notables avec ceux des formes proximales.

Une étude de Peabody et Katz sur des cancers périphériques montre :

- Adéno-carcinome 45%
- Epidermoïde 43%
- Indifférencié 11%

Alors que sur les cancers proximaux, Delarue et Paillas comptent :

- Epidermoïdes 60%
- Indifférenciés 38,5%
- Adénocarcinome 1,5%

Cette différence est encore corroborée par les résultats de Patten Mac Donald et Moersch sur une étude de 849 périphériques.

- Epidermoïde : 1,9 proximal pour 1 périphérique
- Indifférencié : 27,7 proximal pour 1 périphérique
- Glandulaire : 0,27 proximal pour 1 périphérique.

Nous nous intéressons dans cette étude aux aspects anatomo-cliniques des carcinomes périphériques tels qu'ils viennent d'être définis.

16 observations ont été recueillies dans le service de pneumologie de l'Hôpital de la Salpétrière (Service du Professeur Agrégé SORS) entre 68 et 71 . Toutes ont fait l'objet d'une vérification nécropsique complète (Service d'anatomie pathologique du Professeur CHOMETTE).

Les 8 premiers cas sont des cancers bronchiolo-alvéolaires.

6 autres cas sont des carcinomes périphériques sur cicatrice ou à son voisinage.

Dans 2 cas nous n'avons pas retrouvé de cicatrice.

- II -

ETUDE ANALYTIQUE DE SEIZE OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1 : Monsieur EMM... Constantin 69 ans entre dans le service le 8.5.69 pour une image pulmonaire réticulo-micro-nodulaire avec altération de l'état général.

Antécédents : Pas de notion de tabagisme.
Bronchites épisodiques anciennes
1955 : ulcère gastrique traité.

L'histoire de la maladie commence en février 69 par une douleur de la jambe droite bientôt suivie d'une paralysie avec abolition des réflexes réalisant une monoplégie périphérique droite. Les réflexes tendineux rotuliens sont retrouvés, mais l'achilléen a disparu.

Parallèlement se développe une altération de l'état général où dominent un amaigrissement de 12 kg et une asthénie. Bientôt apparaît une dyspnée d'effort. Un cliché thoracique montre alors une image réticulo-micro-nodulaire bilatérale à prédominance basale droite, où l'on observe un foyer de densification plus important.

La bronchoscopie est normale mais la biopsie étagée montre dans un chorion fibreux des éléments néoplasiques manifestes ; ce sont des cellules volumineuses à noyau irrégulier bourgeonnant, parfois hyperchromatique. Ces éléments semblent se grouper par endroit autour de petites barrières glandulaires. La biopsie conclut : prolifération carcinomateuse bronchique de nature glandulaire peu différenciée.

Sur les clichés osseux complets, on remarque deux images lacunaires, une au niveau de l'omoplate, l'autre au niveau de la 9e vertèbre dorsale. Elles semblent métastatiques ainsi que le confirment les phosphatases alcalines très augmentées à 15 unités.

L'attention est également attirée par un taux de phosphatases acides élevé, mais au toucher rectal, la prostate parait normale.

Le reste des explorations à la recherche d'une localisation primitive est négatif (en particulier lavement baryté et urographie intraveineuse).

Dans le but d'explorer la neuromyopathie, on se propose de faire une ponction lombaire, mais elle est contre-indiquée par le fond d'oeil mettant en évidence une hémorragie de la macula des 2 côtés.

L'état général s'altère alors rapidement et avant que l'on ait pu pratiquer de nouvelles explorations neurologiques, le malade fait un épisode de polypnée avec tachycardie, galop, oedèmes des membres inférieurs sans signe de coeur pulmonaire aigu électrique et il décède le 8 juin 69.

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES.

Poumon droit : aspect dense avec à la coupe une dissémination micronodulaire, de consistance molle et un quadrillage lymphangitique marqué. Présence de petits nodules d'essaimage le long des troncs bronchiques principaux, blanchâtres, lenticulaires, saillants sous la muqueuse bronchique. A noter une inflammation possible à type de splénisation bronchopneumonique de la base.

Artères pulmonaires normales sans thrombose.

Poumon gauche : dissémination micronodulaire là encore peu cohérente et paraissant infiltrer l'extrémité des lobules. Cette prolifération est délimitée par place par des septas blanchâtres particulièrement diffus. Au niveau des muqueuses bronchiques, multiples essaimages de nodules blanchâtres un peu saillants. L'aspect comme à droite est régulièrement réparti dans les 2 lobes.

Médiastin : présence de plusieurs ganglions néoplasiques grisâtres et mous de 1 à 2 cm de diamètre dans toutes les chaînes pédiculaires et intertrachéobronchiques.

Pelvis : présence de 2 ganglions blanchâtres tumoraux dans l'aire inguinale droite. Présence de thromboses veineuses iliaques.

Rachis : présence de multiples métastases dont une ostéoclasique avec tassement de D_8 (aspect grisâtre et saillie de la vertèbre effondrée au niveau du canal rachidien). Par ailleurs présence d'autres foyers métastasiques infiltratifs et lytiques au niveau de D_7, D_9, D_{12}, L_2, L_3, L_4, L_5.

Hypophyse : gros foyer tumoral de 3 à 4 cm lytique engainant la selle turcique et bombant au niveau des choanes.

MICROSCOPIE.

Poumons :même aspect sur tous les prélèvements : prolifération néoplasique tapissant les parois alvéolaires sans les détruire sous forme tantôt de travées pseudo-épithéliales, tantôt de cellules isolées ou même

jointives. Importante dystrophie nucléocytoplasmique, cancer bronchiolo alvéolaire ; les bronches, les lymphatiques péribronchiques, les ganglions pédiculaires sont envahis.

Coeur : embolie de quelques cellules tumorales dans une artère perforante.

Rachis D8 : métastase lytique faite de cellules indépendantes, le plus souvent monstrueuses avec nombreux plasmodes.

Selle turcique, sphénoïde, cavum : volumineuse métastase ne dépassant pas la corticale osseuse vers la muqueuse laryngée qui est intacte.

Foie : aspect oedémateux avec stase centro-lobulaire et surtout infiltrats de polynucléaires en plages irrégulières avec nécrose centro et périlobulaire : hépatite toxiinfectieuse.

Moelle osseuse sternale : le produit d'expression médullaire est presque exclusivement constitué de cellules néoplasiques monstrueuses.

Muscles jambiers : plages de dégénérescence graisseuse avec persistance de faisceaux normaux : aspect d'atrophie neurogène.

Hypophyse : au contact de la glande, mais ne franchissant pas la capsule de la glande, métastase osseuse lytique faite de cellules parfois plurinucléées tantôt indépendantes tantôt rangées en pseudo-tubes glandulaires adossés aux travées osseuses subsistantes.

CONCLUSION : Carcinome bronchique primitif type bronchiol-alvéolaire avec extension à l'ensemble des 2 champs pulmonaires et aux ganglions médiastinaux.

Métastases osseuses rachidiennes diffuses et à la selle turcique. Dissémination diffuse à la moelle sternale.

Hépatite toxiinfectieuse terminale.

OBSERVATION n° 2 : Monsieur DEY... Anatole, 77 ans est adressé dans le service le 2.7.69 pour une opacité arrondie de la base droite avec réaction pleurale.

Antécédents : Pas de notion de tabagisme.
Bronchite chronique
1967 - Ablation d'un papillome vésical.

Histoire de la maladie : Chez un malade atteint de bronchite chronique apparaît brutalement le 15.5.69 une douleur sous mammaire droite isolée (sans fièvre, sans toux ni expectoration).

15 jours plus tard, apparition de douleurs lombaires sans composante neurologique.Les radios osseuses ne montrent qu'un arthrose vertébrale. Le 22.5.69, une radiographie thoracique objective, outre un aspect de bronchoemphysème avec surcharge hilaire, un petit foyer rond de 3 cm de diamètre sus-diaphragmatique et juxta-pariétal droit.

Exceptés des signes discrets de bronchopathie chronique, l'examen clinique est normal. La VS est à 20-45. Le malade est alors hospitalisé dans le service du Professeur Hazard où semble apparaître sur les radios une composante pleurale, malgré une ponction blanche.

Le 1.7.69 des tomographies révèlent de volumineuses adénopathies hilaires droites avec deux nodules de la base droite, soulevant l'hypothèse d'un cancer bronchopulmonaire.

Le malade passe alors dans le service du Professeur Sors et 3 jours plus tard, sans signe prémonitoire, il décède d'un collapsus irréversible (7.7.69).

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES .

Région thoracique :

Dès l'éviscération, on note des masses blanchâtres molles et arrondies déformant les arcs antérieurs des 6e et 8e cotes droites (tumeurs métastatiques) puis un abondant épanchement sérofibrineux (1litre 1/2 environ à droite), enfin de multiples pastilles blanchâtres ombiliquées en leur centre parfois confluentes, essaimées sur toute la surface de la plèvre viscérale et pariétale droite (dissémination métastatique de type lymphangitique).

Poumons :

A droite, on note sur la surface pleurale de multiples pastilles blanches ombiliquées de 1 cm de diamètre environ soit isolées soit confluentes. A la base du segment ventral du lobe supérieur, proche du hile, on note une masse de même nature (de 3 cm de diamètre). A la coupe, on découvre un foyer blanchâtre hétérogène, circiné mesurant environ 3 cm siègeant à la partie antérieure du lobe moyen.

Le péricarde et le diaphragme sont semés de pastilles charnues ombiliquées, superficielles (métastases).

Foie : Deux pastilles de 5 mm métastatiques à la face antérieure du lobe gauche.

Surrénales : petits foyers tumoraux à droite.

Rachis : destruction complète de S_1 par un tissu mou d'allure métastatique. Petits nodules blanchâtres de 1 cm siègeant sur les corps de L_2 et L_5.

MICROSCOPIE.

Poumon droit : très nombreux foyers tumoraux d'aspect variable selon les endroits; certains comportent un tatouage des parois alvéolaires avec des couches de cellules cylindriques fortement muco-sécrétantes, réalisant un aspect de bronchiolo-alvéolaire. Ailleurs il s'agit d'une alvéolite néoplasique, faite d'éléments le plus souvent muco-secrétants; ailleurs enfin, il existe une lymphangite néoplasique et une atteinte de la plèvre avec stroma fibreux.

Foie : métastase sous-capsulaire à stroma fibreux de structure glandulaire muco-secrétante avec phénomènes de nécrose surajoutés.

Surrénales : nodule métastatique droit.

Rachis : métastases ostéolytiques avec un stroma fibreux, de structure glandulaire.

CONCLUSION : Cancer broncho-pulmonaire de type bronchiolo-alvéolaire et colloïde muqueux multinodulaire avec dissémination métastatique osseuse (costale et rachidienne), surrénalienne droite et hépatique à minima (micronodulaire).

Collapsus terminal.

Autre constatation : scléro-emphysème marqué avec dilatation et hypertrophie du coeur droit.

OBSERVATION n° 3 : Madame RIG... Emilie 66 ans entre dans le service le 31.10.67 pour une vraisemblable métastase vertébrale d'un cancer pulmonaire.

Antécédents : Pas de notion de tabagisme
Ictère en 47
Pleurésie ancienne d'étiologie indéterminée.

Histoire de la maladie : En 1961 à l'occasion d'une radio thoracique systématique de médecine du travail, découverte d'une image ronde intra parenchymateuse pour laquelle la malade subit une lobectomie inférieure droite.

La conclusion de l'examen histologique de la pièce opératoire était (Dr Verley) : "Aspect de cancer bronchiolo-alvéolaire primitif du poumon, mais on ne peut exclure l'hypothèse d'une métastase d'un carcinome soit ovarien, soit colique "

Chaque année la malade est suivie par la suite radiologiquement.

Depuis février 67 la malade ressent des douleurs lombaires basses, médianes et des douleurs de la face postérieure de la cuisse et de la fesse droites. Les radios ne montraient qu'un pincement de $L4-L_5$. Il n'y a aucun signe fonctionnel pulmonaire.

Parallèlement s'est installée une altération de l'état général avec anorexie marquée et amaigrissement récent de 9 kg.

Cet état motive une hospitalisation en octobre 67. Les clichés du rachis montrent alors une ostéolyse vertébrale de L_3, L_4, L_5 avec des phosphatases alcalines à 5,5 unités.

Le cliché du thorax objective malgré l'absence persistante de signes fonctionnels pulmonaires une image réticulomicronodulaire diffuse. Le professeur Sors conclut à des métastases osseuses vraisemblablement d'un cancer bronchiolo-alvéolaire dont la première localisation datait de 1961.

Les examens à la recherche d'une autre localisation primitive sont en effet négatifs : lavement baryté, transit gastro-duodenal, urographie intra-veineuse.

On entreprend à partir du 10.11.67 une chimiothérapie par l'endoxan, le méthotrexate puis par le natulan, qui semble mieux supporté.

L'état général se dégrade vite et la malade décède le 12.3.68 dans un tableau de cachexie progressive.

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumons - A droite cicatrice bronchique (lobectomie inférieure) normale, sans bourgeon tumoral. Parenchyme pulmonaire : dissémination diffuse de nombreux petits nodules blanchâtres atteignant 3 à 5 mm de diamètre, fréquemment confluents, associés à une sclérose parenchymateuse importante avec existence d'un tatouage anthracosique visible parfois même au centre des formations nodulaires blanchâtres.

A gauche : aspect sensiblement identique avec là encore, dissémination nodulaire tumorale (multiples nodules parfois confluents de 0,5 mm de diamètre plus nombreux au niveau du lobe supérieur). Là encore, on note au centre ou à l'intérieur de nodules tumoraux l'existence au niveau d'un certain nombre d'entre eux de pigments anthracosiques.

La tranche de section a un aspect légèrement gluant et brillant et l'aspect d'ensemble est celui d'un bronchiolo-alvéolaire.

Artères pulmonaires : thrombo-embolies nettes au niveau du lobe inférieur gauche.

Foie : existence sous la capsule de Glisson de 7 à 8 nodules tumoraux métastatiques blanchâtres de 0,5 cm de diamètre. A la coupe, présence d'une quinzaine de petites métastases nodulaires d'aspect identique.

Surrénales : Une métastase nodulaire de 0,5 cm à droite.

Rachis : Métastases vertébrales multiples atteignant tous les corps vertébraux. Il s'agit de lésions infiltratives et ostéolytiques blanchâtres atteignant la quasi totalité des vertèbres. Sur l'aile iliaque droite et sur le plastron sternal, on note encore plusieurs foyers métastatiques blanchâtres.

MICROSCOPIE

Poumons droit et gauche : aspect sensiblement identique, montrant une prolifération tumorale diffuse, adénocarcinomateuse formant parfois de petits nodules centrés par une zone de sclérose accompagnée d'un épaississement fibreux des cloisons interalvéolaires.

Au sein de cette sclérose et sur les cloisons interalvéolaires, la prolifération tumorale adénocarcinomateuse prend en de nombreux endroits des aspects typiques de bronchiolo-alvéolaire avec cellules épithéliales cylindriques claires et touffes endo-alvéolaires.

Par contre, s'observent en quelques zones de petites évolutions vers une différenciation malphighienne franche à cellules claires sans kératinisation toutefois. De nombreux aspects de lymphangite tumorale sont également observés.

Foie : petites métastases nodulaires de petite taille avec légère diffusion en périphérie le long des sinusoïdes.

Surrénales : petite métastase à droite

Expression médullaire : nombreuses cellules épithéliales tumorales, en général fusiformes avec un cytoplasme basophile.

Cerveau : présence de micrométastases de 1 à 2 mm de diamètre corticales, occipitales et thalamiques.

CONCLUSION : Cancer bronchiolo-alvéolaire diffus atypique présentant en certains endroits un stroma légèrement fibreux et de petites zones de différenciation épidermoïde. Début lobaire inférieur droit 6 ans auparavant. Métastases hépatiques, surrénalienne droite, osseuses multiples (rachidiennes diffuses, iliaque et sternale) et cérébrale.

Phlébite du membre inférieur gauche et embolie pulmonaire terminale.

OBSERVATION N°4 : Monsieur P I L.. Gaston 67 ans .

Antécédents : Fume I paquet de cigarettes par jour
Tuberculose pulmonaire bilatérale traitée de 51 à 66 .

Histoire de la maladie : Chez un malade suivi régulièrement pour une tuberculose pulmonaire bilatérale ancienne apparaissent une opacité inter- axillo-hilaire droite, qui semble stable depuis 64, puis une opacité de la base droite se projetant sur le profil dans la gouttière vertébrale (en juin 66) Parallèlement le malade accuse une baisse de l'état général avec amaigrissement de 6 Kgs . La toux s'est accentuée et l'expectoration revient parfois striée de sang .

Une bronchoscopie montre alors un bourgeon dans le segment dorsal de la bronche lobaire supérieure droite. La bronche inférieure droite est rigide . Mais la biopsie conclut à une inflammation avec hyper-secrétion muqueuse et glandulaire .

Le cyto-diagnostic d'aspiration bronchique (Dr.CASTELAIN) est constitué de mucus comprenant des amas de cellules atypiques caractérisées par un noyau irrégulier, un cytoplasme basophile, parfois vacuolaire. Cet aspect évoque un adénocarcinome .

Le reste de l'examen somatique est normal et la recherche d'un éventuel foyer primitif est resté négative en dehors d'un petit nodule de consistance ferme au niveau de la prostate (Phosphatases acides normales) La VS est à 30-51 .

Les épreuves fonctionnelles montrant un rapport de Tiffeneau à 53 % et surtout un VEMS prévisible de 0,700 l après pneumonectomie contre-indiquent toute intervention.

Le malade est mis sous chimiothérapie (Endoxan) le I7-5-67 et une B.C.G. thérapie est instituée (ID à 10 négative)

Sous ce traitement bien toléré, l'état général s'améliore transitoirement, mais l'image radiologique reste identique .

Vers Décembre 67 apparaît une dyspnée très importante qu'une corticothérapie améliore peu et l'image de la base droite augmente nettement de volume.

Au cours de l'évolution, une hématémèse nécessite une nouvelle hospitalisation; cet accident attribué d'abord à la corticothérapie n'a pas reçu d'explication radiologique. L'arrêt de la corticothérapie entraîne une aggravation de la dyspnée.L'évolution est émaillée de plusieurs crises asphyxiques dont l'une devait être fatale le 3/2/68 .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumon gauche . Sclero-atélectasie tatouée d'anthracose des segments apical et dorsal du lobe supérieur avec petits nodules tuberculeux caseofibreux et calcifiés de 0,5 à I cm de diamètre. Le lobe inférieur paraît congestif et on constate dans son segment antérieur 4 petits nodules tumoraux blanchâtres de quelques mm de diamètre , fermes, sous-pleuraux .

Poumon droit :à la coupe, volumineux foyer tumoral intéressant la presque totalité du lobe inférieur dont le seul segment de Nelson est respecté . Cette tumeur, très homogène est de coloration blanchâtre, un peu visqueuse et de consistance gélatiniforme. Elle engaine les troncs bronchiques dont la muqueuse paraît intacte (aspect d'ensemble de bronchiolo-alvéolaire) Dans le segment dorsal du lobe supérieur, nodule tumoral blanchâtre , sous pleural de 3 cm de diamètre, développé au contact d'une cicatrice fibreuse tatouée d'anthracose .

Ganglions médiastinaux : 5 petits ganglions de 0,5 à I cm de diamètre renfermant des foyers métastatiques blanchâtres, visqueux, colloïdes situés dans l'angle intertrachéo-bronchique et dans la chaine latéro tracheale droite.

Microscopie

Poumons: volumineux foyer tumoral malin lobaire inférieur droit formé par une prolifération végétante de cellules épithéliales cylindriques, qui bordent de larges cavités remplies de mucus (aspect typique d'adenocarcinome bronchiolo-alvéolaire) On retrouve un nodule de même structure dans le segment dorsal du lobe supérieur droit et des nodules contro-latéraux dans le lobe inférieur gauche .

Cicatrices tuberculeuses (nodules caseofibreux et calcifiés)

Plusieurs caillots organiques avec fibrine, en voie d'hyalinisation dans les artères pulmonaires.

Ganglions médiastinaux : métastase de même structure que la tumeur primitive (larges cavités remplies de mucus et bordées par des végétations de cellules cylindriques)

Conclusions :Adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire situé dans le lobe inférieur droit . Essaimage de nodules dans le lobe supérieur droit et dans le poumon contro-latéral.

Métastases ganglionnaires médiastinales (intertracheo-bronchiques et latéro-tracheales droites)

Cicatrices de tuberculose apicale.

Embolies pulmonaires terminales .

OBSERVATION n°5 Madame JON .... Marie-Thérèse 60 ans .

Antécédents : Pas de notion de tabagisme

1951 Hystérectomie totale pour fibromes

1956 Kystectomie du sein gauche

1960 Intervention sur le sein droit pour maladie de Reclus.

Diabète depuis 1961 équilibré par voie orale .

Histoire de la maladie En juin 1966 découverte fortuite à l'occasion d'un examen systématique d'un infiltrat sous-claviculaire droit pour lequel un traitement antituberculeux est institué. Cette image évolue vers une miliaire diffuse apparue en Novembre 66, cependant que persiste l'image précédente .

Parallèlement, découverte en juin 1966 d'un tassement vertébral de D5 sur un cliché osseux pratiqué en raison de douleurs dorsales violentes ayant regressé sous antalgiques .

Le 1-2-67 découverte d'un nouveau tassement de D4 - D5 avec déplacement latéral de D4 entraînant de nouvelles douleurs sur lesquelles la radiothérapie n'a aucun effet . L'évolution se fait vers une paraplégie nécessitant une intervention chez le Professeur LEBEAU où l'on trouve une masse épidurale au niveau de D5 . L'histologie montre qu'il s'agit de " la métastase d'un adénocarcinome de type colloïde muqueux d'origine digestive ou mammaire " .

Le 24-4-67 hospitalisation chez le Professeur DECROIX pendant laquelle la malade est mise à un traitement polychimiothérapique et l'on assiste à une régression de la paraplégie. Des clichés de l'appareil digestif ne sont pas refaits en raison de la négativité de ceux pratiqués en septembre 66 .

La malade entre alors dans le service du Professeur Sors pour y recevoir quelques transfusions sanguines nécessitées par une anémie importante et un état général précaire. La chimiothérapie est reprise ensuite par intermittence seulement, en raison de plusieurs chutes de la formule sanguine .

Fin Septembre 67 , le diabète qui jusque-là était bien équilibré s'accentue avec des glycémies à 2,50 g. Le 5-10-67 la malade entre dans un coma dont elle devait décéder .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumon droit : induré dans son ensemble avec présence de plaques grisâtres peu cohérentes, confluentes au niveau du lobe supérieur. Au niveau du lobe moyen et du lobe inférieur, présence de mêmes infiltrations grisâtres molles, un peu translucides et confluentes intéressant tous les secteurs

du parenchyme .

Poumon gauche : Là encore, infiltration grisâtre, translucide et peu cohérente du lobe supérieur. Aspect grisâtre, mou, légèrement colloïde du parenchyme au niveau du lobe inférieur. Infiltration un peu plus cohérente tranchant à peine sur le reste du parenchyme .

Au total : Infiltration néoplasique molle, grisâtre confluente assez différente d'une granulie secondaire métastatique et paraissant représenter une prolifération néoplasique primitive (carcinome bronchiolo-alvéolaire diffus).

Foie: petite métastase de I x 1 cm à la convexité du lobe droit.

Surrénales : au niveau de la médullaire à droite, infiltration légèrement grisâtre .

Rein: présence du côté droit au pôle supérieur d'une petite métastase en pastille de I x I cm .

Rachis : métastases rachidiennes :

- massive de D5
- multinodulaire infiltrative de D_4 D_5
- nodulaire non ostéolytique de D_6,D_8,D_{10}

MICROSCOPIE

Ganglions sus-claviculaires : colonies néoplasiques muco-secrétantes et glanduliformes .

Poumons : cancer bronchiolo-alvéolaire typique diffus avec plages papillaires, débauchage en touffes du revêtement alvéolaire et très abondante muco-secrétion dans les alvéoles .

Médiastin - extension néoplasique dans les lymphatiques au contact de la bronche souche .

Foie : métastase nodulaire dédifférenciée hyaline à stroma fibreux avec cellules fusiformes clairsemées .

Surrénales : petite métastase dans la surrénale droite, nodulaire hyaline avec cellules fusiformes clairsemées .

Reins : métastases dédifférenciées interstitielles à prédominance sous-capsulaire. Accumulation de substance mucoïde dans les calices .

Dure - mère: infiltration tumorale de l'espace épidural et de la dure-mère .

Conclusion : carcinome bronchiolo-alvéolaire diffus très différencié et fortement muco-secrétant. Extension lymphangitique médiastinale et sus-claviculaire .

Métastases hépatiques, rénales, surrénaliennes, rachidiennes (extension épidurale) avec compression médullaire en D_5 - Métastase cérébrale .

OBSERVATION N° 6 : Madame SCH ... Pauline 64 ans .

Antécédents : Pas de notion de tabagisme
1943 - Pneumonie

Histoire de la maladie. En Mars 1967 la malade présente un premier épisode pulmonaire aigu transitoire avec récidive en août 67. A la même époque apparaissent des douleurs osseuses vertébrales rattachées d'abord à une arthrose. En Septembre 67, devant la reprise de ces douleurs, un examen radiologique est pratiqué , mettant en évidence une opacité sous-claviculaire gauche nodulaire, inhomogène, de 3 cm de diamètre et une lyse de l'arc antérieur de la 9e cote gauche .

La malade entre alors dans le service du Professeur Sors L'examen clinique estnégatif , il n'y a pas de signe pulmonaire ; mais la VS est à 90 -125 et les phosphatases alcalines sont à 6,25 (normale 0,8 à 2,3) .

On découvre une altération ostéolytique et ostéo-condensante du fémur gauche, une condensation de la 12e vertèbre dorsale et une altération de la 5e vertèbre dorsale.

Il s'agit donc d'une ostéose cancéreuse diffuse confirmée par les tomographies .

Une bronchoscopie est aussitôt faite pour tenter d'expliquer l'étiologie de l'image sous-claviculaire gauche. Elle note " Un refoulement de l'axe gauche, rendant la descente difficile, un aspect rigide et inflammatoire du carrefour lobaire supérieure-lobaire-inférieure". Cet aspect fait évoquer une lymphangite .

La biopsie ne retrouve pas sur le fragment de signe patent d'une prolifération tumorale maligne, mais il existe une suspicion de carcinose lymphangitique .

Une localisation primitive est encore recherchée sans succès au niveau de la thyroïde et du tube digestif. Par contre, une urographie intra-veineuse et une artériographie rénale objectivent des images d'allure kystique ou néoplasique mais discutables, sur le rein gauche ..

Une chimiothérapie par l'endoxan est commencée et poursuivie en ambulatoire. L'état général est bien conservé .

En décembre 67 , un épisode bronchitique fébrile est jugulé en quelques jours; l'image pulmonaire ne se modifie pas et reste stable .

Le 19-8-71 une nouvelle hospitalisation est motivée par un déficit des membres inférieurs, accompagné de douleurs dorsales et radiculaires des 2 cuisses .

A l'examen, il existe une paraplégie flasque des 2 membres

inférieurs avec abolition des réflexes et troubles de la sensibilité profonde et superficielle des racines S_I , L_5,L_4 . Ce tableau évoque un syndrome de la queue de cheval. La ponction lombaire ramène un liquide contenant 4 g d'albumine avec un blocage complet .

La myélographie montre plusieurs niveaux de compression et les radios osseuses des atteintes condensantes multiples (C_7, D_4, D_6 ,D_9, D_{11} D_{12},)contre-indiquant toute intervention.

Pendant ce temps l'image pulmonaire augmente de taille et on note une réticulation du poumon gauche. Le traitement se bornait à une chimio et corticothérapie . Rapidement , le 20-9-71 un clocher thermique devait marquer le début d'une septicémie à pyocyanique qui devait emporter le malade le 25-9-71 .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Présence de quelques petits ganglions tumoraux de quelques mm à 1 cm chacun dans le creux sus-claviculaire gauche .

Thorax: métastases costales ostéolytiques de 3 x 1 cm des arcs moyens des 7e côtes droite et gauche .

Poumon droit : rien à signaler en dehors d'un parenchyme densifié.

Poumon gauche : petites cicatrices apicales en regard d'adhérences pleurales . Tout le lobe supérieur est modérement rétracté, de consistance ferme , présentant à la coupe de multiples zones confluentes blanchâtres d'aspect mucoïde sur un fond un peu rosé . Les bronches sont un peu rétrécies sans bourgeon visible .

Au total : aspect de cancer bronchiolo-alvéolaire diffus à tout le lobe supérieur .

Médiastin : Trois ganglions inter-trachéo-bronchiques volumineux, de 2 cm de diamètre chacun, manifestement tumoraux, blanchâtres, gelatineux à la coupe .

Foie : présence à la face inférieure du lobe gauche d'une plaque chondroïde de 3 x 2 cm entourée de nodules métastatiques. A la coupe, métastase sous capsulaire, légèrement nécrosée de 3 x 4 cm ; présence, en outre, de petites métastases de quelques mm à I cm de diamètre chacune, disséminées dans le parenchyme hépatique (une vingtaine au total.)

Rein gauche : kyste à contenu citrin au niveau du pôle supérieur.

Ganglions tumoraux lombo-aortiques.

Rachis : multiples métastases le plus souvent fermes, ostéo-condensantes, mais également avec des zones plus molles. On observe des métastases au niveau de C_6 , C_7 , de D_3 à D_8 avec aspect ostéo-condensant plus marqué à ce niveau, enfin , au niveau de D_{10}, D_{11}, D_{12} , L_1 .

Microscopie

Poumons: aspect typique de cancer bronchiolo-alveolaire multifocal: présence de quelques foyers tumoraux du côté droit. Les parois alvéolaires normales sont revêtues par une couche de cellules cylindro-cubiques à cytoplasme vacuolaire, formant de petites touffes dans les cavités alvéolaires. En outre, lésions de broncho-pneumonie.

Ganglions médiastinaux et sus-claviculaires : tumeur papillaire métastatique à stroma fibreux .

Foie : métastases nodulaires partiellement nécrosées constituées de formations papillaires avec un stroma scléro-hyalin abondant

Côtes et rachis : métastases massives avec stroma sclérohyalin.

CONCLUSION : cancer bronchiolo-alveolaire lobaire supérieur gauche avec quelques foyers néoplasiques contro-latéraux, adénopathies tumorales sus-claviculaires gauches, médiastinales et lombo-aortiques .

Métastases hépatiques multiples et osseuses diffuses (costales, fémorales, rachidiennes multiples) .

Broncho-pneumonie terminale massive.

Constatation accessoire : volumineux kyste du rein gauche .

OBSERVATION N°7 . Monsieur GAUL ... Roger 71 ans . entre dans le service du Professeur Sors le 18-5-71 pour exploration d'une image radiologique parahilaire gauche.

Antécédents : Fume 15 cigarettes par jour.
1940 - pleurésie droite d'étiologie indéterminée.
1945 - ulcère gastro-duodénal.

Histoire de la maladie . Depuis février 1971, le malade se plaint de douleurs hémithoraciques et paravertébrales droites irradiant en ceinture vers l'avant et s'accompagnant d'une asthénie, d'un amaigrissement récent de 7 kg et d'une nervosité avec insomnie . Il reçoit pour ces douleurs un traitement radiothérapique (1200 r) sans amélioration, ce qui décide son hospitalisation chez le Professeur BOUDIN. Aucun syndrome neurologique n'est noté; par contre, on découvre une image anormale du champ pulmonaire gauche, qui fait décider son transfert dans le service du Professeur Sors

L'examen neurologique est normal. La radio thoracique montre une densification de la trame pulmonaire et une opacité postérieure droite se projetant derrière le hile , mais surtout on note une lyse complète de la 8e côte et une fracture de la 7e .

La bronchoscopie ne montre aucune anomalie en dehors d'un épaississement progressif de la muqueuse, laissant persister une perméabilité presque normale de la bronche lobaire supérieure, mais réduisant de plus en plus le calibre de la bronche intermédiaire.

A la biopsie étagée, la muqueuse est sensiblement normale, sans signe de localisation tumorale.

L'aspiration recueille des cellules bronchiques normales .

Des atteintes osseuses diffuses sont retrouvées par un examen au strontium radio-actif (atteintes de D_{10}, D_{11} , anomalies de L_2, L_5 et de la région sus-cotyloïdienne droite).

Les autres examens à la recherche d'une localisation primitive sont restés négatifs, en particulier urographie intra-veineuse et transit gastro-duodenal .

Durant l'hospitalisation va apparaître un syndrome de la queue de cheval, répondant aux métastases lombaires .

Malgré une chimiothérapie et une immuno-thérapie (BCG) on assiste au développement d'une opacité arrondie axillaire gauche de 6 cm de diamètre tandis que l'image réticulo-micronodulaire s'accentue .

L'état général s'altère rapidement et le malade décède dans un tableau de cachexie et d'occlusion terminales le 5-7-71

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Ganglions cervicaux : petits et durs, d'aspect blanchâtre et fibreux à la coupe : envahissement néoplasique bilatéral .

Squelette thoracique : Trois volumineuses néo-formations au niveau des arcs costaux .

- à droite : au niveau des arcs postérieurs des 6e, 7e, 8e côtes et envahissement des corps vertébraux adjacents; néo-formations grossièrement circulaires de 8 cm de diamètre et 3 cm d'épaisseur, bosselées, fermes sur le pourtour mais plus molles au centre .

- à gauche : deux formations, l'une au niveau des arcs antérieurs des 4e et 5e côtes, allongées dans le sens des côtes soulevant la plèvre parietale, l'autre au niveau des arcs postérieurs des 8e et 9e côtes .

Poumon droit : présence de quelques points blanchâtres en surface de 2 mm de diamètre , de consistance très dure.

A la coupe, les artères et les bronches sont engainées par des travées blanches d' I mm d'épaisseur depuis le pédicule pulmonaire jusqu'aux fines ramifications . Le parenchyme est envahi de façon diffuse par des nodules blanchâtres de tailles variables de I mm à I cm maximum. Cette diffusion prédomine au lobe supérieur: aspect de lymphangite néoplasique.

Poumon gauche : aspect identique de lymphangite néoplasique.

Ganglions lateraux trachéaux : aspect d'anthracose et d'envahissement néoplasique - 2 ganglions sus-bronchiques gauches ont le même aspect .

Foie: présence en surface de quelques pastilles blanchâtres de 0,5 cm de diamètre témoingant d'une atteinte néoplasique sous capsulaire.

coupe : présence dans le parenchyme de quelques nodules blanchâtres de quelques mm de diamètre .

Rachis lombaire et sacré : toutes les vertèbres sont le siège d'une atteinte métastatique osteolytique sous forme de cavités arrondies ou sous forme d'envahissement de la moelle de façon plus diffuse (D_{11})

Au niveau du sacrum, présence d'une masse d'aspect extérieur semblable aux néo-formations thoraciques de 9 cm de diamètre , entièrement nécrosée à la coupe, envahissant et détruisant l'os sacré et faisant saillie dans la cavité pelvienne .

Hypophyse : envahissement de la loge hypophysaire par une néoformation d'I cm de diamètre environ, avec soulèvement de la tente de l'hypophyse.

MICROSCOPIE

Poumons : peu de lymphangite . Foyers néoplasiques disséminés de type alvéolaire, papillaires et muco-secrétants.

Petites embolies cruoriques distales .

Ganglions médiastinaux: prolifération glanduliforme kystique et muco-secrétante .

Foie : nodules métastatiques différenciés .

Surrénales : micro-métastases nodulaires muco-sécrétantes différenciées .

Prostate : petit cancer à cellules claires, postérieur

Rachis : métastases nodulaires ostéolytiques glanduliformes

CONCLUSION : cancer bronchiolo-alvéolaire diffus, bilatéral. Diffusion ganglionnaire médiastinale.

Métastases squelettiques (côtes,rachis), hépatiques,surrénaliennes, hypophysaires, cérébrales. Métastase au niveau de la queue de cheval .

Cause de la mort : micro-embolies pulmonaires .

OBSERVATION N° 8 Madame DUR... Augustine,72 ans entre dans le service du Professeur Sors le 28-1-71 pour un pneumothorax droit avec dyspnée intense .

Antécédents : Pas de notion de tabagisme
1951 hystérectomie pour fibrome
Hypertension artérielle à 22 de maxima depuis 1961

Histoire de la maladie : Apparition en Juillet 70 d'une dyspnée d'effort et bientôt d'une dyspnée de décubitus s'accompagnant d'une asthénie marquée .

En novembre 70, devant l'aggravation de ces symptômes, la malade est hospitalisée à Saint Louis (Service du Docteur PESTEL) L'examen clinique note un hippocratisme digital et une tension artérielle à 22-13. L'examen radiologique du thorax met en évidence une image macronodulaire diffuse des 2 champs pulmonaires .

Malgré une intradermo réaction à 10 u négative et l'absence de B.K. dans l'expectoration, la malade est mise à un traitement antituberculeux associant INH et PAS . Après 15 jours, l'image reste identique et l'on décide l'arrêt du traitement .

Une bronchoscopie ne ramène aucune cellule atypique

En Décembre 70 apparaît brutalement une expectoration abondante (1 verre par jour) purulente avec fièvre à 40°. L'analyse de l'expectoration retrouve des klebsielles et des staphylocoques dorés. Un traitement par Keflin et gentalline améliore rapidement la malade qui désire sortir et continuer son traitement à domicile .

Fin Janvier 71 , elle est hospitalisée dans le service du Professeur Sors en état d'insuffisance respiratoire aigu pour un pneumothorax droit complet. On pratique une aspiration continue du poumon qui revient à la paroi en quelques jours . Il persiste l'image macronodulaire des 2 champs pulmonaires pour laquelle on envisage une bronchoscopie dès que le permettra l'état de la malade qui est toujours dyspnéique. L'examen clinique par ailleurs n'a pas montré d'anomalie .

Le 11-2-71 , au cours d'un accès dyspnéique on découvre un épanchement pleural droit dont la ponction recueille 400 cc de liquide citrin; la biopsie reste négative .

La dyspnée s'accentue malgré l'oxygénothérapie et la malade décède le 24/2/71 dans un tableau de broncho-pneumonie.

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Ganglions cervicaux : multiples adenopathies,

coupe : ganglions durs, noirâtres , parsemés de multiples foyers blanchâtres avec remaniements nécrotiques .

Poumon droit : très nombreux nodules fermes, arrondis de I cm de diamètre, polycycliques, parfois ombiliqués en leur centre . A la coupe le parenchyme pulmonaire est truffé de très nombreux nodules identiques et non confluents. Le parenchyme entre ces nodules est très inflammatoire avec présence de quelques zones gelatiniformes, grisâtres, limitant des nodules tumoraux. Présence de quelques zones jaunâtres de pneumonie lipidique .

Bronches droites : il existe un épaississement blanchâtre , lardacé des axes bronchiques (lymphangite tumorale associé à une accentuation de la trame lymphatique pulmonaire .

Artères pulmonaires : épaissies et athéromateuses .

Poumon gauche : il existe de multiples nodules tumoraux sous-pleuraux identiques à ceux du poumon droit, parfois entourés de plages gélatiniformes mal limitées ; ailleurs oedème et inflammation parenchymateuse .

Bronches gauches : même aspect de lymphangite peribronchique avec épaississement des axes .

Ganglions médiastinaux : multiples adenopathies tumorales intertracheobronchiques et péribronchiques .

Sténose des 4/5 de l'artère pulmonaire droite à I cm de son origine par un ganglion tumoral.

Surrénales : petite métastase blanchâtre de 3 cm à gauche .

MICROSCOPIE

Thyroïde : adénome microvésiculaire remanié , centré par un petit nodule métastatique .

Poumons : prolifération tumorale nodulaire en touffe, faite de cellules cylindriques, souvent basophile, tapissant les alvéoles dont la paroi est parfois épaissie .

Un des nodules du lobe inférieur droit est centré par un foyer scléreux: foyer primitif ?

Il s'y associe une diffusion lymphatique pulmonaire et endoveineuse. Envahissement néoplasique de l'artère pulmonaire droite. En outre, congestion avec alvéolite oedémateuse et macrophagique.

Coeur : Hypertrophie ventriculaire gauche; métastases épicardiques et présence d'une lymphangite néoplasique épicardique.

Ganglions médiastinaux : prolifération tumorale au contact de lésions tuberculeuses anciennes.

CONCLUSION : Cancer bronchiolo-alvéolaire (origine possible bronchiolaire dans le Nelson droit) avec diffusion pulmonaire bilatérale, extension dans l'artère pulmonaire droite.

Métastases dans les ganglions cervicaux et médiastinaux, le péricarde et la surrénale gauche.

Micrométastase thyroïdienne.

OBSERVATION n ° 9 : Monsieur HEU... René, 62 ans.

Antécédents : pas de notion de tabagisme
1930 : opacité du sommet du poumon droit
pour laquelle le malade passe 8 mois en sanatorium.

Histoire de la maladie : A la suite d'un engourdissement de l'hémiface et de la main gauche, bientôt complété par une hémiplégie gauche, Monsieur HEU... est hospitalisé dans le service du Professeur Sors (3.2.71). Outre les signes neurologiques, on note un hippocratisme digital pour lequel on pratique un cliché thoracique montrant plusieurs opacités pseudo-tumorales plus ou moins systématisées dans le segment antérieur du lobe supérieur, la pyramide basale droite et le lobe moyen, d'aspect inhomogènes. Il existe en plus une image réticulo-micro-nodulaire de la base gauche.

L'interrogatoire révèle en outre une toux nocturne et l'examen met en évidence une hépatomégalie.

La bronchoscopie montre une sténose extrinsèque de la bronche lobaire supérieure droite et une sténose partielle de la bronche lobaire inférieure gauche. Histologie : " La muqueuse, bordée d'un épithélium le plus souvent en métaplasie malpighienne, est le siège d'une lymphangite tumorale. En effet, dans un chorion scléreux, de nombreux lymphatiques sont remplis de cellules malignes épidermoïdes différenciées avec de nombreuses anomalies cytonucléaires." L'aspiration est constituée d'un liquide hémorragique avec rares polynucléaires et quelques cellules bronchiques normales desquamées.

Conclusion : "Lymphangite tumorale péribronchique bilatérale d'un carcinome épidermoïde différencié : origine secondaire vraisemblable".

La recherche d'une localisation primitive sur l'oesophage, le sinus piriforme, le canal anal, la peau, reste négative.

Il existe une probabilité de métastases osseuses au niveau de la voûte épicranienne et du foie pour lequel la scintigraphie hépatique met en évidence une grosse lacune (dosage d'α foeto proteines normal). Il subsiste également un doute sur l'existence éventuelle de métastases rachidiennes.

Le malade reçoit un traitement ambulatoire par chimio et immunothérapie (B.C.G.), cependant que l'état général s'altère. L'opacité s'accentue au niveau de l'angle cardio-phrénique droit et la coupole droite s'élève. les opacités du champ pulmonaire gauche semblent avoir diminué.

Le 17.10.71 le malade fait une hémiplégie droite, dans les jours suivants son état s'aggrave et il décède le 21.10.71 dans un état d'asphyxie.

o o

o

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Cage thoracique : présence de nodules tumoraux au niveau de la plèvre pariétale droite.(une dizaine de pastilles aplaties blanc-jaunâtres de 1 à 2 cm de diamètre au niveau des 3e, 4e,5e et 6e arcs costaux, région moyenne et postérieure).

Poumon droit : présence d'une cicatrice déprimée au niveau du segment dorsal du lobe supérieur. Cette cicatrice apparaît fortement tatouée d'anthracose à la coupe ; elle est entourée d'une lésion tumorale blanc-jaunâtre qui ne possède pas de connexion bronchique. La tumeur est diffuse vers le hile.

Le lobe moyen est le siège d'une hépatisation grise totale et de lésions tumorales faites de plages blanc-jaunâtres, irrégulières à type d'alvéolite néoplasique.

Le lobe inférieur, également densifié, mais de façon plus irrégulière présente des lésions majeures d'alvéolite néoplasique.

La dissection de l'arbre bronchique montre seulement un léger épaississement pariétal, rétrécissant partiellement la lumière : aspect de lymphangite péribronchique.

Poumon gauche : lobe inférieur splénisé. A la coupe présence de 2 nodules néoplasiques dans le segment de Fowler, de 1 et 2 cm de diamètre sans sans connexions bronchiques.

Artère pulmonaire gauche : thrombose au niveau du tronc.

Coeur : volumineuse métastase occupant le bord gauche du coeur à sa partie moyenne (métastase blanchâtre de 5 à 6 cm de diamètre avec importante vascularisation).

Présence au niveau du bord libre des sigmoïdes aortiques de petites végétations blanc-jaunâtres de quelques mm d'épaisseur (lésions d'endocardite marastique).

Foie : très augmenté de volume et déformé par de très nombreuses métastases. La plus volumineuse (7 à 8 cm de diamètre) siège dans le lobe droit. La coupe confirme l'existence d'une multitude de métastases de 0,5 à 3 cm de diamètre dans toutes les zones du parenchyme.

Deux ganglions métastatiques blanchâtres au-dessus du pancréas.

Surrénales : chacune est le siège de 3 métastases de 1 à 3 cm chacune. Existence d'un ganglion néoplasique au niveau de la surrénale gauche.

Métastases ganglionnaires lombo-aortiques (une dizaine de 1 à 2 cm de diamètre).

Rein droit : présence de 2 métastases blanchâtres de 1 et 0,5 cm de diamètre, de siège cortical, au pôle supérieur.

Pelvis : thromboses veineuses latéroprostatiques.

Rachis : 2 métastases nodulaires de 2,5 cm au niveau des corps vertébraux de L_1, et L_3.

MICROSCOPIE

Poumons : Carcinome épidermoïde bien différencié avec légère maturation dyskératosique entourant une cicatrice pulmonaire apicale droite, caséo-fibreuse et anthracosique. Ce carcinome présente quelques petites zones d'aspect glandulaire sans toutefois de muco-sécrétion nette. On note en certains endroits d'importantes monstruosités avec quelques cellules géantes. Il s'y associe une importante diffusion lymphangitique pulmonaire bilatérale, surtout à droite. Les images de lymphangite sont retrouvées également dans les parois bronchiques lobaires inférieures droite et gauche et les régions sous-pleurales.

Par ailleurs, embolies pulmonaires artérielles récentes fibrino-cruoriques avec quelques foyers infarctoïdes et lésions de bronchopneumonie suppurée.

Coeur : métastase épicardique de type épidermoïde bien différenciée. Endocardite marastique.

Foie : métastases nodulaires de structure épidermoïde bien différenciée mais sans kératinisation.

Surrénales : métastases de type épidermoïde.

Rachis : métastases à foyer scléreux au niveau des corps vertébraux de L_1 et L_3.

Ganglions intertrachéo-bronchiques partiellement envahis par une prolifération néoplasique épidermoïde. L'un d'eux est occupé par des lésions tuberculeuses anciennes caséofibreuses.

Un ganglion lombo-aortique tumoral.

CONCLUSION : Carcinome pulmonaire périphérique de structure polymorphe glandulaire et épidermoïde sur cicatrice tuberculeuse apicale droite avec diffusion parenchymateuse homolatérale, métastases pulmonaires controlatérales, adénopathies lombo-aortiques et métastases multiples : cardiaque, hépatiques, surrénaliennes, rénales droites et rachidiennes.

Cause de la mort : endocardite marastique et syndrome polythrombosant.

OBSERVATION N° 10 : Monsieur DJE...Raymond 66 ans entre dans le service du Professeur SORS le 10-12-70 pour une image nodulaire de la base droite.

Antécédents : fume 12 cigarettes par jour .
Aucun antécédent pulmonaire .
Rien à signaler en Octobre 68 lors du dernier contrôle radiologique de la médecine du Travail .
A noter un zona en 1967 .

Histoire de la maladie . Ce malade présente depuis 3 semaines des signes d'irritation bronchique avec toux persistante . A cette occasion, un cliché thoracique met en évidence une opacité arrondie non calcifiée ni excavée de la pyramide basale droite . L'examen clinique est normal, il n'y a pas de fièvre .

On retrouve la notion d'un amaigrissement de 6 Kg depuis I an .

La VS est à 30-62, l'intra-dermoréaction à 10 unités est positive.

La bronchoscopie montre un épaississement discret de la ventrale et l'histologie ne retrouve aucun élément tumoral sur le fragment: lésions purement inflammatoires intéressant le chorion.

Après quelques jours d'hospitalisation, le malade se plaint de douleurs du membre inférieur droit; les clichés radiologiques objectivent une condensation de l'aile iliaque gauche . Les phospatases alcalines sont normales .

Les épreuves fonctionnelles respiratoires autoriseraient une lobectomie et le malade est confié au Docteur LE BRIGAND, qui pratique une thoracotomie et découvre un carcinome de la taille d'une orange de la pyramide basale avec adénopathies intertracheo-bronchiques et latéro-trachéales néoplasiques .

L'histologie per-opératoire précise qu'il s'agit d'un carcinome indifférencié à cellules claires pour lequel est soulevé le diagnostic de cancer secondaire (origine rénale possible).

Le Docteur LE BRIGAND récuse l'exérèse compte tenu de cette suspicion histologique et des lésions osseuses . Cependant, celles-ci ne répondent pas à des métastases car la biopsie faite au cours de l'intervention montrera qu'il s'agit d'une maladie de Paget .

Une cobaltothérapie est entreprise (6000 r.) La malade sort de ce traitement bien améliorée sur le plan général, au point qu'on lui propose une intervention qu'elle refuse .

Le traitement se borne alors à une chimiothérapie et une immunotherapie (BCG) .

Elle revient bientôt dans le service pour une poussée thermique à 39° , une expectoration purulente et une cachexie prononcée .

Sur la radio thoracique on note un aspect de poumon radiothérapique de la base droite.

L'état général continue de s'altérer et le malade décède le 12-7-71 dans un tableau de collapsus précédé d'un encombrement bronchique croissant .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumons : coupe selon l'axe bronchique .

A droite : absence de toute tumeur bronchique ou intra parenchymateuse évidente .

Les lobes supérieur,moyen et inférieur présentent des lésions radiothérapiques avec sclérose rétractile , intense, épaississant les axes bronchiques proximaux et distaux . Entre la sclérose, multiples cavités en " rayons de miel " post radiothérapiques.

Présence dans le lobe de Fowler droit d'un foyer tuberculeux ancien de 1,5 de diamètre, fibrocaséeux .

A gauche : scléro-emphysème du lobe supérieur.

Bronches droites et gauches dilatées avec sclérose péribronchique. Absence de lymphangite tumorale .

MICROSCOPIE:

Poumon droit : lésions de poumon post radiothérapique avec sclerose des septa, altérations bronchiques, lésions artérielles à type d'endartérite.

Présence de quelques éléments tumoraux en amas de structure épidermoïde dans le parenchyme pulmonaire sous une coque de pachypleurite.

Pas de cicatrice visible .

Quelques embolies artérielles pulmonaires récentes .

Broncho-pneumonie surajoutée.

Poumon gauche : mêmes lésions post radiothérapiques et broncho-pneumonie surajoutée.

Ganglions laterotrachéal droit et sus-claviculaire droit :

Quelques éléments néoplasiques dans un stroma fibreux .

CONCLUSION : cancer bronchique périphérique du lobe inférieur droit de structure épidermoïde : petit foyer résiduel sous-pleural droit.

Métastases ganglionnaires latéro-trachéales droites et sus-claviculaires droites .

Importantes lésions post radiothérapiques .

Cause de la mort : microembolies pulmonaires en rapport avec une phlébite latéro-prostatique et broncho-pneumonie terminale.

OBSERVATION N°11 . Monsieur PAR... Louis 56 ans

Aucun antécédent

Pas de notion de tabagisme .

L'histoire de la maladie commence en 1967 par des céphalées tenaces bientôt suivies d'une hémiplégie droite d'abord crurale puis brachiale . Le malade est alors hospitalisé (avril 67) dans le service du Professeur BUGE où l'on note une hémiplégie droite sans atteinte faciale et sans aphasie. Quelques jours plus tard, on découvre une opacité lobaire supérieure droite, sous-claviculaire interne, ovalaire à contours irréguliers, bien visible sur les tomographies à 13 cm.

Il n'y a aucun signe pulmonaire et le reste de l'examen est normal. Une urographie intra-veineuse n'apporte aucun élément .

Le Professeur PERTUISET opère un foyer pariéto-rolandique gauche dont l'histologie précise qu'il s'agit d'une métastase d'un épithélioma glandulaire .

On retient à l'époque l'origine bronchique comme vraisemblable car une bronchoscopie en pré-opératoire avait montré une voussure de la bronche lobaire supérieure droite . Mais aucun signe de tumeur maligne n'avait pu être observé sur les fragments biopsiés .

Le malade est alors suivi à la consultation et refuse une éventuelle intervention .

L'évolution est alors marquée par une maladie thrombo-embolique apparue en mai 69 avec une phlébite du membre inférieur droit traitée par anti-coagulants ; en Février 70 lymphangite des membres inférieurs droit puis gauche, en mars nouvelle phlébite du membre inférieur droit et le 14 mai alors que la phlébite n'a pas régressé, le malade fait une embolie pulmonaire justifiant une hospitalisation de 14 jours à Lariboisière . Le soir de sa sortie, le malade tombe en syncope et est hospitalisé quelques jours chez le Professeur FACQUET .

Après une amélioration rapide le malade revient dans le service du Professeur SORS . Sur le plan pulmonaire l'aspect radiologique s'est modifié , pas tellement au niveau de l'opacité sous-claviculaire droite qui persiste identique mais dans la région axillaire gauche où est apparue une opacité ovalaire à grand axe de 3 cm et au niveau du hile droit qui parait élargi.

En dehors des signes déficitaires neurologiques , il n'y a aucun signe fonctionnel pulmonaire. La chaleur des membres inférieurs est normale ; le mollet droit est un peu moins ballant et il existe un cordon veineux au niveau de la jambe gauche . Le reste de l'examen est négatif .

Alors que le malade accepte le principe d'une intervention jusque là refusée, il décède brutalement d'embolie pulmonaire (avril 71)

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumon droit : volumineuse cicatrice déprimée, étoilée de I à 1,5 cm de diamètre, avec à son contact une bride pleuropulmonaire siègeant dans le segment dorsal du lobe supérieur .

Infarctus saillant de 3 cm sous-pleural dans le Fowler .

A la coupe selon le plan bronchique, présence dans le segment postérieur d'une cicatrice tuberculeuse fibreuse de 3 cm de diamètre environ avec encore un petit point caséeux de 2mm. A son contact , sous la plèvre , épaississement blanchâtre , lardacé de I cm sur 2 cm.

Au dessus de cette formation fibreuse, cancérisée en surface, présence d'un foyer caséeux , légèrement crétacé de I cm, entouré d'une coque fibreuse de I à 2 mm .

Le tronc bronchique apico-dorsal présente un aspect tumoral mammelonné, blanchâtre, avec une stenose tumorale complète de la bronche dorsale. A la coupe, cette tumeur bronchique infiltre le parenchyme péribronchique sur I,5 cm.

Le tronc de la bronche lobaire supérieure ne présente aucune altération macroscopique .

Poumon gauche: 3 infarctus sous-pleuraux saillants arrondis de 3 cm

Jejuno -iléon : volumineuse métastase mésentérique de 4 à 5 cm de diamètre à contours mal limités , sclereuse, rétractile, avec foyers de nécrose en regard de la première anse jéjunale qui ne présente pas d'infiltration.

foie: présence d'une volumineuse métastase sur le bord externe , légèrement postérieure , de 6 cm de diamètre, blanche, ferme, non nécrosée .

Présence dans le lobe gauche de multiples angiomes caverneux noirâtres .

Veine cave inférieure : présence d'un thrombus organique adhérent, situé dans la veine fémorale gauche.

MICROSCOPIE

Poumon droit : large cicatrice tuberculeuse lobaire supérieure droite avec foyers caséo-fibreux. Cancer à son contact, à type d'adénocarcinome muco-secrétant avec extension dans l'adventice et la muqueuse d'une bronche cartilagineuse .

Embolies fibrino-cruoriques récentes artérielles pulmonaires.

Foie : angiomes caverneux

une métastase nodulaire .

Ganglion mésentérique : une métastase .

CONCLUSION : Adénocarcinome pulmonaire périphérique lobaire supérieur droit développé sur une cicatrice tuberculeuse avec extension bronchique (tronc apico-dorsal)

Métastases ganglionnaires (médiastinales et mésentériques) et localisations viscérales hépatiques, jejuno-iléales et cérébrales.

Cause de la mort : embolie pulmonaire en rapport avec une phlébothrombose du membre inférieur gauche .

OBSERVATION N° 12: Monsieur MON... Henri

Fume 20 cigarettes par jour .

Aucun antécédent connu .

Histoire de la maladie. Depuis Janvier 1970, le malade accuse des signes généraux avec amaigrissement de 10 Kg, asthénie marquée , avec apparition progressive d'une expectoration abondante (I/2 verre par jour) non hémoptoïque et d'une dyspnée d'effort modérée.

Un premier cliché radiologique en Juillet 70 révèlant une pleurésie conduit à l'hôspitalisation du malade .

La ponction ramène un liquide contenant de volumineuses cellules binucléées à noyau un peu irrégulier et hyperchromatique. Les éléments peuvent correspondre à des cellules tumorales sans pouvoir éliminer la possibilité de cellules mésothéliales très dystrophiques .

Le malade est alors adressé le 26-7-70 dans le service du Professeur SORS .

A son entrée, l'examen retrouve une hépatoméglie débordant de 5 travers de doigt , le gril costal sans reflux hépato-jugulaire.

Les électro-cardiogrammes ne sont pas modifiés .

Au cours de l'hospitalisation, apparaissent des troubles du rythme avec fibrillation auriculaire et des signes traduisant une insuffisance cardiaque: reflux hépato-jugulaire, oedèmes des membres inférieurs ,pression veineuse élevée . Ces signes progressent malgré la thérapeutique diurétique .

Les clichés thoraciques montrent l'augmentation rapide et considérable de l'épanchement gauche qui masque une petite opacité hilaire se projetant dans le Nelson. D'autre part apparait un autre nodule arrondi au niveau du lobe supérieur droit .

De nouvelles ponctions et une biopsie sont pratiquées sans cette fois mettre en évidence d'éléments suspects .

Le malade décède rapidement le 14-8-70 dans un tableau d'insuffisance cardiaque .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Plèvres : volumineux épanchement séro-hémorragique gauche. Multiples pastilles métastatiques blanches de I à I,5 cm de diamètre et de 0,3 cm d'épaisseur, à la surface de la plèvre pariétale gauche. Petite zône retractée à la surface du Nelson.

Poumon droit : volumineux avec aspect emphysémateux. Pas de nodule métastatique ni de sténose bronchique.

Poumon gauche : palpation d'une zône indurée, nodulaire dans la région du Nelson gauche, avec de volumineuses adénopathies hilaires tumorales.

A l'ouverture, on découvre un foyer tumoral arrondi de 4 x 4 cm d'aspect hétérogène, blanc-jaunâtre et grisâtre, entourant la bronche de Nelson à un cm de son origine et sur tout son trajet distal, sans bourgeon endobronchique visible. Ce bourgeon s'étend en périphérie jusqu'à quelques mm. de la surface pleurale et prenant là un aspect plus nécrotique.

Bronches gauches : large diffusion tumorale, en coulée péribronchiques avec sténose partielle de la bronche de Nelson, de la bronche lobaire supérieure et de ses bronches segmentaires.

Veines pulmonaires : compression de la veine pulmonaire inférieure gauche par de volumineuses adénopathies tumorales.

Ganglions médiastinaux : métastases intertrachéo-bronchiques, interaortico-caves, médiastinales antérieures.

Péricarde : énorme distension par un épanchement séro-hématique. Deux petites pastilles métastatiques sont retrouvées sur le péricarde viscéral à la naissance de l'aorte.

Diaphragme : épaississement de l'hémi-coupole gauche qui présente de multiples métastases blanches confluentes de 1 cm d'épaisseur.

Surrénales : métastase de 1 cm à gauche.

MICROSCOPIE

Poumon gauche : cancer périphérique sur cicatrice tuberculeuse ancienne avec sclëro-anthracose et cristaux d'acides gras. Double différenciation glandulaire et épidermoïde. Extension à la plèvre et propagation locale endo-alvéolaire abondante.

Importante propagation lymphagitique dans le réseau bronchique jusque dans la bronche souche gauche.

Veine pulmonaire inférieure gauche : gangue tumorale périphérique avec quelques formations épithéliales pour l'adventice.

Surrénale gauche : métastase à différenciation glandulaire.

CONCLUSION : Cancer pulmonaire sur cicatrice (Nelson gauche), Diffusion endo-alvéolaire locale, large diffusion lymphangitique en coulées péribronchiques. Métastases ganglionnaires médiastinales, cervicales et lombo-aortiques. Métastases pleurale gauches, péricardiques, diaphragmatiques et surrénalienne gauche.

Décès par insuffisance cardio-respiratoire avec compression par un épanchement péricardique.

Broncho-pneumonie terminale.

OBSERVATION n° 13 - Monsieur PER... 64 ans, entre dans le service du Professeur Sors le 25.8.69 pour bilan d'une hémoptysie chez un malade porteur d'une tuberculose ancienne méconnue.

Antécédents : Fume 20 cigarettes par jour.
1950 gastrectomie pour ulcère.
Depuis 1945 bronchites hivernales.

Histoire de la maladie : Une asthénie depuis quelques mois, un amaigrissement de 5 kg en 6 mois précèdent une première hémoptysie le 11.7.69. Les premières radiographies et tomographies montrent des images bulleuses du sommet gauche évoquant une tuberculose ancienne, une opacité arrondie en regard de l'aorte bien visible sur les plans antérieurs et une opacité plus irrégulière en regard de la scissure du champ pulmonaire droit.

Une première bronchoscopie le 16.7.69 ne retrouve aucune trace directe ou indirecte de prolifération néoplasique et l'histologie ne note aucun élément tumoral.

Malgré l'absence de BK à l'examen direct le malade est mis à un traitement antituberculeux (Rimifon, Rifadine) en attendant les cultures.

Les signes généraux, les hémoptysies persistent, il apparait des douleurs thoraciques postérieures et des douleurs de l'hypocondre droit.

Le malade est alors hospitalisé.

L'examen retrouve, outre des râles bulleux du sommet gauche avec expectoration hémoptoïque, une hépatomégalie douloureuse débordant de 1 travers de main le gril costal. La VS est à 29 - 65.

Sur les radios thoraciques, augmentation de l'image latéro-aortique, devenue plus dense et apparition d'une opacité non homogène de topographie lingulaire. Les opacités du sommet et l'opacité de la partie moyenne du poumon droit persiste.

Une deuxième bronchoscopie montre un orifice lingulaire et culminal un peu rétrécis par un oedème. La muqueuse est facilement hémorragique mais les bronches sont souples, il n'y a pas de bourgeon. L'histologie reste négative.

Une scintigraphie met alors en évidence un gros foie truffé de nombreux noyaux froids.

L'état du malade se dégrade alors assez vite, tandis qu'apparaît un ictère progressif avec un bilan hépatique très perturbé.

Le malade décède le 15.10.69 dans un état de cachexie et de déshydratation.

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumon droit : Au niveau de l'apex et dans le segment dorsal du lobe supérieur, multiples petites bulles emphysémateuses saillantes, sous la corticalité, disposés autour de petits foyers tuberculeux et fibro-anthracosiques de 2 à 5 mm. Au niveau du Nelson, présence d'un foyer déprimé de 3 cm. Le foyer est en réalité constitué d'une plage cacatricielle fibro-anthracosique et, à son contact, d'un foyer néoplasique étalé sous la plèvre, blanchâtre, de 2 cm d'épaisseur et de 1 cm de large.

Poumon gauche : au miveau du sommet également petits foyers tuberculeux anciens scléro-anthracosiques avec multiples bulles d'enphysème. Dans le segment ventral du culmen, à distance de ces foyers tuberculeux anciens, formation tumorale nodulaire de 5 cm de diamètre, jaunâtre et apparemment très cellulaire, en partie nécrosée. Cette formation est presque circonscrite par une coque fibreuse.

Médiastin : ganglions fibro-anthracosiques noirâtres dans toutes les chaînes.

Foie : énorme hépatomégalie (5,4 kg) avec nodules multiples de 1 à 3 cm non saillants, rarement déprimés, visibles en surface.

A la coupe, métastases nodulo-infiltratives conglomérées ne ménageant que de rares travées de parenchyme, lequel est vert (cholostase).

Dans la région centrale, parahilaire, présence d'une métastase plus importante, entièrement nécrosée en son centre, de 5 à 6 cm de diamètre.

Ce foyer, plus volumineux est situé au-dessus de la bifurcation de la veine porte dont les 2 branches sont comprimées.

MICROSCOPIE

Poumon droit : foyer scléro-anthracosique apical avec larges plages fibreuses et infiltrats lymphoïdes : atélectasie. De plus, larges foyers d'alvéolite néoplasique avec alvéoles tapissées de cellules cubiques à cytoplasme basophile et noyau vésiculeux : aspect de bronchiolo-alvéolaire.

Ailleurs et dans la lumière des alvéoles, prolifération de cellules à noyau allongé, hyperchromatique, à cytoplasme peu abondant, en placards à centre nécrotique : aspect de carcinome anaplasique.

En un point, lymphangite néoplasique péribronchique.

Poumon gauche : important foyer scléro-anthracosique cicatriciel ave avec au contact, prolifération de cellules multiples, monstrueuses, plurinucléées isolées ou un amas au sein d'un stroma fibreux et dense : aspect de cancer à cellules géantes.

Au voisinage, quelques aspects pseudo-glandulaires et rares travées épithélioïdes immatures.

Foie : énormes plages métastatiques anaplasiques constituées d'une pullulation de cellules basophiles à noyau allongé; nécrose tumorale et hépatocytaire. Rétention biliaire capilliculaire et canaliculaire ; hépatonécrose massive et ictère.

Surrénales : petite métastase anaplasique à droite. Ganglion latéro-cholédocien : métastase massive anaplasique.

CONCLUSION : Cancer bronchopulmonaire gauche sur cicatrice tuberculeuse, très polymorphe avec cellules géantes d'aspect adénocarcinomateux, épidermoïde, anaplasique.

Lymphangite néoplasique contro-latérale et foyer contro-latéral anaplasique.

Métastases hépatiques anaplasiques massives et nécrosées, métastase surrénalienne droite.

Cause de la mort :broncho-pneumonie bilatérale.

OBSERVATION N° 14 . Monsieur LEC ... Oscar 70 ans .

Antécédents : bronchites chaque hiver depuis 20 ans
Fume un paquet de cigarettes par jour .

Histoire de la maladie : Vers le 15 Juin 71, au d'un épisode discret de bronchite, apparaît une dyspnée d'effort à 3 étages , une toux ramenant une expectoration mucopurulente et un amaigrissement de 10 kg en I mois I/2 .

Le malade est hôspitalisé à Bobigny (Professeur TRICOIRE) où l'on note une opacité de la base droite avec adénopathies périhilaires droites, avec en bronchoscopie, une compression extrinsèque et une infiltration de la bronche intermédiaire .

Avec l'hypothèse probable d'un syndrome néoplasique, le malade est adressé chez le Professeur SORS le I7-7-71. En dehors d'une submatité avec abolition du murmure vésiculaire de la base droite, l'examen clinique est normal. La VS est à 27-63 .

Sur la radio: Opacité non homogène de la moitié inférieure du poumon droit surmontée d'opacités discrètes réticulo-micro-nodulaires; élargissement médiatinal en regard de l'aorte . Sur le profil 3 opacités: une dans le segment postérieur du lobe supérieur; une dans le lobe moyen une dans la pyramide basale avec réaction pleurale de la base droite .

On reçoit alors le compte-rendu de la biopsie pratiquée à Bobigny: " Le fragment de la muqueuse contient de petites travées de cellules irrégulières, les éléments contiennent des noyaux basophiles et bourgeonnants Ces travées néoplasiques sont développées dans des lacs lymphatiques .Il s'agit d'un épithélioma mal différencié de type épidermoïde " L'aspiration bronchique ramène de rares éléments très irréguliers correspondant vraisemblablement à des cellules néoplasiques .

Le malade est récusé par le chirurgien , en raison d'une insuffisance respiratoire prononcée (capacité vitale à 50 % de la normale avec un rapport de Tiffeneau à 40 %) , de l'aspect radiologique faisant évoquer une lymphangite et d'une scintigraphie hépatique douteuse .

Les autres examens à la recherche d'une autre localisation néoplasique sont restés négatifs (urographie intra-veineuse, transit gastro-duodénal).

Le malade subit une chimiothérapie bien supportée . Il est à noter qu'il crache de plus en plus abondamment (300 ml par 24 h.). L'expec-

toration est jaunâtre, très liquide, mousseuse et aérée .

Le 12-8-71 survient un accès de dyspnée paroxystique avec sueurs froides. A l'électro-cardiogramme le déplacement vers la droite de l'axe de QRS (95°) et le déplacement de la zône de transition en V_6 viennent affirmer une embolie pulmonaire dont le point de départ n'est pas retrouvé. Le traitement anti-coagulant est entrepris aussitôt mais le malade reste très dyspnéique et hypotendu .

Le 19-8-71, nouvel accès de dyspnée paroxystique avec chute tensionnelle au cours duquel l'électro-cardiogramme montre une accentuation de la rotation du coeur et le malade décède dans un tableau d'embolie pulmonaire avec insuffisance respiratoire aigüe .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Plèvres : très importante lymphangite sous-pleurale viscérale et quelques éléments de lymphangite sous la plèvre pariétale à gauche .

Poumon droit: Totalement parcouru de trainées lymphangitiques avec petite zône cicatricielle rétractile dans le lobe moyen .

A la coupe, lymphangite parenchymateuse diffuse prédominant le long des axes broncho-vasculaires mais avec vraisemblablement diffusion parenchymateuse sous forme de nappes translucides dans les 3 lobes .

A la partie antérieure et distale du lobe moyen , autour d'un foyer cicatriciel fibreux et anthracosique de 1 cm environ ,masse tumorale à contours polycycliques partiellement nécrosée, jaunâtre de 3 à 4 cm de diamètre environ : cancer bronchopulmonaire périphérique sur cicatrice .

Bronches droites : lymphangite péribronchique avec sténoses étagées prédominant sur la bronche intermédiaire et sur la bronche lobaire moyenne .

Artère pulmonaire droite : compression par de volumineuses adénopathies .

Poumon gauche congestif avec foyers infarctoïdes sous-pleuraux.

Artère pulmonaire gauche: volumineuse embolie fibrino-cruorique

Médiastin : trachée congestive avec quelques minuscules résurgences blanchâtres tumorales sous muqueuse au niveau de la carene .

Ganglions médiastinaux :volumineuses adénopathies (de 3 à 5 cm de diamètre) intertrachéo-bronchiques, hilaires droites et gauches, latéro-trachéales, inter-aortico-cave .

Diaphragme: lymphangite de l'hémicoupoule droite .

Foie: 5 à 6 nodules métastatiques de 1 à 2 cm fermes à centre ombiliqué .

A la coupe, 3 ou 4 nodules interstitiels .

Rate : petit nodule métastatique parenchymateux de 0,5 cm.

Surrénales : métastases nodulaires de I cm bilatérales .

Rachis : métastases nodulaires blanchâtres de D_6 , D_7, L_4 et aspect épaissi des lamelles osseuses de l'ensemble du rachis .

Encéphale: métastases multiples .

MICROSCOPIE

Moelle osseuse : infiltration lymphoïde modérée et métastases .

Poumon droit : petit foyer cicatriciel engainé de sclérose péribronchique avec adénomatose maligne tapissant des cavités alvéolaires régulières .

Extension de voisinage sous forme de pseudo-tubes , ou de formations alvéolaires et papillaires avec atypies nucléo-cytoplasmiques dans des cellules prismatiques, hautes, muco-sécrétantes, bordées d'un stroma scléro-hyalin avec calcosphérites : adéno-carcinome bronchique périphérique muco-secrétant. Extension lymphangitique alvéolaire et surtout péribronchique, périartérielle massive .(bronche supérieure bronche inférieure, bronche souche, trachée)

Poumon gauche : embolie pulmonaire fibrino-cruorique tranculaire et foyers d'apoplexie pulmonaires . Lymphangite bronchique proximale (bronche souche et bronche intérmédiaire).

Ganglions cervicaux, médiastinaux, pédiculaires : métastases massives nécrosées .

Foie: métastases nodulaires sous-capsulaires d'aspect trabéculaire d'un adéno-carcinome muco-sécrétant.

Rate :métastase nodulaire .

Surrénales : métastases nodulaires nécrosées avec thrombose néoplasique de la veine centro-surrénalienne gauche .

Diaphragme : quelques foyers de lymphangite néoplasique .

CONCLUSION : adéno-carcinome pulmonaire muco-secrétant périphérique (lobe moyen) avec diffusion alvéolaire et lymphangitique pleuro-pulmonaire homolatérale massive .

Lymphangite bronchique contro-latérale proximale

Volumineuses métastases ganglionnaires cervico-médiastinales

Métastases diaphragmatiques, spléniques, surrénaliennes bilatérales osseuses et cérébrales multiples .

Cause de la mort : syndrome thrombo-embolique paranéoplasique avec phlébites ilio-fémorale gauche et latéro-prostatique . Thromboses veineuses sus-hépatiques . Embolie pulmonaire gauche tronculaire massive .

OBSERVATION n°15 . Monsieur JUN... Edouard 66 ans .

Antécédents : pleurésie droite à l'âge de 11 ans .
Fume I paquet de cigarettes par jour .

Histoire de la maladie : en avalant un comprimé d'aspirine pour des scapulalgies rebelles, Monsieur JUN ... ressent une impression de fausse route alimentaire à droite, s'accompagnant de gêne respiratoire. Ces symptômes motivent un cliché thoracique montrant une opacité dense, homogène grossièrement arrondie, d'un diamètre apparent de 7 cm, se localisant sur le profil dans le lobe supérieur. Elle s'accompagne d'une diminution de transparence du I/3 inférieur gauche et d'une surélévation de la coupole diaphragmatique gauche .

Le malade est alors admis dans le service du Professeur SORS . A l'examen, le malade est en bon état général, les aires ganglionnaires sont libres, le foie n'est pas palpable . La VS est à 63-93 .

Bronchoscopie : muqueuse de la lobaire supérieure gauche épaissie empêchant de bien voir les divisions de la lobaire supérieure gauche . On ne peut, vu la situation de cet épaississement se risquer à accrocher un fragment de la muqueuse et l'on se borne à faire une aspiration-raclage de la lobaire supérieure gauche avec biopsie de son éperon.

L'examen histologique et le produit d'aspiration concluent seulement à une discrète inflammation bronchique chronique .

Au cours de l'hôspitalisation apparaît une dysphonie pour laquelle l'examen O.R.L. montre une parésie de la corde vocale droite avec voussure sous-laryngée . La biopsie est négative .

Les épreuves fonctionnelles montrent un trouble restrictif (VEMS à 1,160 l. et rapport de Tiffeneau à 60 %) avec un bilan gazométrique normal, autorisant une intervention (Docteur TOTY) le 22-6-71 : " Lobectomie élargie supérieure gauche, péricardectomie avec ablation du nerf phrénique, plastie du péricarde et anastomose phrénico-intercostale".

L'histologie permet de préciser qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde différencié, la bronche pédiculaire était indemne mais il existait un envahissement pariétal (muscles intercostaux). Le malade sort en bon état général.

Il est de nouveau hospitalisé le 30-8-71 pour une obnubilation et des maladresses des mouvements, apparus progressivement. Ces signes font évoquer une métastase cérébrale d'autant plus que le cliché thoracique montre une opacité pleurale en extension.

A l'examen, les éléments d'un syndrome frontal sont réunis avec quelques éléments d'un syndrome aphasique tempora-pariétal.

Le malade décède le 10-9-71 dans un tableau d'encombrement progressif .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumon droit : parenchyme rouge, grisâtre, oedemateux : broncho-pneumonie diffuse.

Plèvre gauche . symphyse totale avec gangue néoplasique blanchâtre partiellement nécrosée occupant toute la partie externe de l'hémithorax gauche, plus épaissie en regard des 4e et 5e espaces intercostaux, englobant l'arc moyen de la 5e côte et diffusant dans l'hypoderme au voisinage de la cicatrice d'intervention.

La tumeur blanchâtre diffuse essentiellement en avant dépassant toute la face postérieure du sternum et atteignant très largement le péricarde .

Le feuillet pariétal antérieur de celui-ci est occupé par une masse néoplasique épaisse de 3 à 4 cm, adhérant à la face antérieure du coeur et englobant une plastie synthétique. Cette masse tumorale diffuse modérément en bas et en avant, atteignant l'insertion costale du diaphragme .

Poumon gauche : parenchyme inflammatoire, rouge, grisâtre, sans lésion tumorale .

Péricarde : atteinte néoplasique massive du péricarde antérieur avec diffusion modérée au niveau de sa face diaphragmatique.

Coeur : atteinte néoplasique de la presque totalité de l'épicarde à la face antérieure du coeur, sous forme d'une zône blanc-jaunâtre . A la coupe, atteinte tumorale de la face antérieure des 2 ventricules .

MICROSCOPIE

Poumon droit : broncho-pneumonie à foyers disséminés entourés d'une alvéolite oedemateuse diffuse .

Poumon gauche : pachypleurite fibreuse et congestive au contact d'une masse tumorale partiellement nécrosée . Cette tumeur est formée de petits lobules de cellules épithéliales de type épidermoïde , comportant de très nombreuses monstruosités et formant quelques globes cornés disséminés dans un stroma très fibreux .

Dans le reste du parenchyme, multiples petits foyers broncho-pneumoniques et congestion vasculaire diffuse .

Coeur : volumineuses masses tumorales épicardiques à la surface des 2 ventricules constitués de lobules épidermoïdes peu entourés de nombreuses embolies lymphatiques. Ces lobules tumoraux s'infiltrent assez largement , accompagnés d'un stroma fibreux et légèrement inflammatoire .

Foie : stase aigue centro-lobulaire (congestion) et stéatose médio-lobulaire. Pas de métastase.

CONCLUSION ; cancer bronchopulmonaire lobaire supérieur gauche, périphérique , de structure épidermoïde . Lobectomie supérieure gauche Récidive loco-régionale avec atteinte pariétale et péricardique.

Métastases ganglionnaires lombo-aortiques .

Métastase cérébrale vraisemblable .

Broncho-pneumonie terminale.

OBSERVATION N° 16. Monsieur Monsieur WEI... Raymond , 56 ans entre dans le service du Professeur SORS le 11-12-69 à la suite d'une intervention sur une tumeur cérébrale vraisemblablement métastatique d'un cancer bronchique .

Pas d'antécédent pulmonaire connu.
Fume 2 paquets de cigarettes par jour .

L'histoire de la maladie débute en Octobre 69 par une aphasie brutale, précédée d'une céphalée fronto-temporale gauche .

Le malade est alors hôspitalisé dans le service du Pr.ABOULKER où une aggravation progressive de l'aphasie et une gamma-encéphalographie plaident en faveur d'une origine néoplasique .

Après un bilan à la recherche d'une localisation primitive, le malade est opéré d'une tumeur temporale gauche en dépit d'une image hilaire gauche suspecte mais considérée alors comme séquelles possibles d'une tuberculose .

Le compte-rendu histologique de la pièce opératoire conclut à un épithélioma métastatique pseudomalpighien et mucipare d'origine broncho-pulmonaire possible .

Le malade entre alors dans le service du Professeur SORS. Il se plaint essentiellement de céphalées postérieures. Il n'y a aucun signe clinique pulmonaire . La VS est à 34-66 .

Les radios thoraciques objectivent une opacité arrondie de 2 cm de diamètre, non homogène , à la hauteur du hile droit , bien visible en tomographie sur les plans 13,14, 15 cm. Il semble exister en son centre une calcification.

Sur des radios ultérieures , l'image se modifie, elle est moins bien limitée et surtout, augmente de taille (diamètre de 4,5 cm) et se continue jusqu'au hile .

La bronchoscopie est impossible , en raison de séquelles d'intervention sur l'articulation temporo-maxillaire .

Au cours de l'évolution, le malade refait une hémiplégie droite , brutale le 3-1-70 et l'électro-encéphalogramme montre la persistance d'un foyer prérolandique gauche .

Le Professeur ABOULKER juge toute intervention cérébrale inutile. L'état se maintient quelques temps puis réapparaissent les signes déficitaires et une déchéance intellectuelle. Les électro-en-

céphalogrammes successifs montrent la persistance du foyer prérolandique et notent la suspicion d'un foyer frontal droit .

Sur le plan pulmonaire, les signes restent des plus réduits, limités à l'image radiologique. L'examen clinique, au cours de l'évolution perçoit une masse épigastrique dont il est difficile de savoir si elle appartient au foie ou aux grands droits .

L'état général s'altère, des signes d'hypertension intracranienne apparaissent et le malade décède le 8-5-70 dans un tableau d'obnubilation progressive .

CONSTATATIONS NECROPSIQUES PRINCIPALES

Poumons : à la base du lobe supérieur droit, dans sa partie antérieure, on palpe une masse indurée, intra-parenchymateuse qui paraît périphérique. Pas de cicatrice pleurale en regard de cette masse .

A l'ouverture , il s'agit d'un nodule arrondi, blanchâtre, mesurant 3,5 de diamètre, entourant le trajet distal de la segmentaire ventrale de la lobaire supérieure, dans la lumière de laquelle on retrouve un petit bourgeon néoplasique sténosant complètement l'extrémité de son trajet .

Pas de masse contro-latérale .

Présence d'une adénopathie tumorale volumineuse situé à la naissance de la lobaire supérieure droite .

A gauche, aspect ferme, légèrement splénisé du lobe inférieur qui présente à la coupe un abondant oedème sans foyer visible toutefois.

Trachée : présence d'un ganglion tumoral blanchâtre latérotrachéal droit à 6 cm de la bifurcation trachéale .

Foie : nombreuses petites métastases visibles à sa surface blanches, mesurant 0,2 à 1 cm de diamètre d'aspect ombiliqué. A la coupe dissémination métastatique nodulaire ..

Rate : petites métastases blanchâtres, superficielles ombiliquées .

Rachis : petit nodule jaunâtre mesurant un cm de diamètre situé à la face supérieure du corps de D_5 .

Cerveau : très oedèmateux avec zône déprimée, nécrotique dans la région temporale gauche .

Plusieurs métastases cérébrales blanchâtres de consistance molle: une au niveau de la frontale ascendante, une au niveau de F_3 une plus

postérieure, dans la substance blanche du lobe pariétal gauche .

A droite : 3 métastases

A gauche : assez volumineuse cavité à paroi brunâtre détruisant T_2 et T_3 .

Cervelet : volumineuse métastase partiellement nécrosée occupant tout l'hémisphère cérébelleux gauche .

MICROSCOPIE :

Ganglion latéro-trachéal droit : prolifération néoplasique entièrement indifférenciée à cellules rondes et géantes plasmodiales.

Poumon droit : prolifération néoplasique circonscrite, partiellement nécrosée . Structure indifférenciée à cellules cylindriques, rondes ou géantes (gros plasmode avec activité macrophagique.)Par endroits, ébauche de structure glandulaire et épidermoïde. Importante diffusion lymphangitique et nombreuses images de colonisations alvéolaires. Pas de cicatrice dans le foyer tumoral.

Poumon gauche : inflammation broncho-pneumonique du lobe inférieur.

Foie: volumineuse métastase entièrement indifférenciée à cellules géantes .

Mésentère : gros ganglion tuberculeux calcifié. Métastases nodulaires indifférenciées à cellules géantes (plasmodes)

Vertèbres : foyer métastatique à la fois lytique et condensant à cellules indifférenciées en D_5 .

Hémisphères cérébraux : dans le lobe pariétal gauche, présence d'une métastase de structure dédifférenciée avec quelques rares cellules géantes .

Lobe temporal gauche (foyer opératoire) : pas de tumeur résiduelle.

Cervelet gauche : volumineuse métastase comportant un très grand nombre de cellules géantes .

CONCLUSION : cancer broncho-pulmonaire périphérique indifférencié à cellules géantes (quelques différenciations épidermoïdes et glanduliformes)

Lymphangite et métastases ganglionnaires hilaires droites, latéro-trachéales droites et mésentériques.

Métastases hépatiques, spléniques, cérébrales, cérébelleuse et osseuse .

Broncho-pneumonie terminale.

postérieure, dans la substance blanche du lobe pariétal gauche .

A droite : 3 métastases

A gauche : assez volumineuse cavité à paroi brunâtre détruisant T_2 et T_3 .

Cervelet : volumineuse métastase partiellement nécrosée occupant tout l'hémisphère cérébelleux gauche .

MICROSCOPIE :

Ganglion latéro-trachéal droit : prolifération néoplasique entièrement indifférenciée à cellules rondes et géantes plasmodiales.

Poumon droit : prolifération néoplasique circonscrite, partiellement nécrosée . Structure indifférenciée à cellules cylindriques, rondes ou géantes (gros plasmode avec activité macrophagique.)Par endroits, ébauche de structure glandulaire et épidermoïde. Importante diffusion lymphangitique et nombreuses images de colonisations alvéolaires. Pas de cicatrice dans le foyer tumoral.

Poumon gauche : inflammation broncho-pneumonique du lobe inférieur.

Foie: volumineuse métastase entièrement indifférenciée à cellules géantes .

Mésentère : gros ganglion tuberculeux calcifié. Métastases nodulaires indifférenciées à cellules géantes (plasmodes)

Vertèbres : foyer métastatique à la fois lytique et condensant à cellules indifférenciées en D_5 .

Hémisphères cérébraux : dans le lobe pariétal gauche, présence d'une métastase de structure dédifférenciée avec quelques rares cellules géantes .

Lobe temporal gauche (foyer opératoire) : pas de tumeur résiduelle.

Cervelet gauche : volumineuse métastase comportant un très grand nombre de cellules géantes .

CONCLUSION : cancer broncho-pulmonaire périphérique indifférencié à cellules géantes (quelques différenciations épidermoïdes et glanduliformes)

Lymphangite et métastases ganglionnaires hilaires droites, latéro-trachéales droites et mésentériques.

Métastases hépatiques, spléniques, cérébrales, cérébelleuse et osseuse .

Broncho-pneumonie terminale.

- III -

ETUDE CLINIQUE

a) Age

L'âge moyen du cancer bronchique périphérique (situé selon les auteurs, vers 60 ans) est légèrement inférieur à l'âge moyen du cancer bronchique primitif pris dans son ensemble.

Cette différence tiendrait à la présence d'un plus grand nombre d'adénocarcinomes qui se verraient volontiers chez les sujets plus jeunes.

Notre série se répartit de la façon suivante :

- de 50 à 60 ans : 2 cas
- de 60 à 70 ans : 9 cas
- de 70 à 80 ans : 5 cas

avec un âge moyen à 65 ans 1/2, un peu plus élevé, mais peut-être en raison du nombre restreint de cas.

b) Sexe

On trouve une proportion de femmes significativement plus élevée dans ce carcinome primitif périphérique (20 % de femmes selon HOOD, GOOD et CLAGETT) que dans le cancer bronchique primitif pris dans son ensemble (11 % de femmes).

Ceci est encore dû à la fréquence dans cette localisation de l'adénocarcinome qui se développe chez la femme dans la moitié des cas (58 % de femmes selon STOREY). Notons que le cancer sur cicatrice, souvent épidermoïde se voit presque uniquement chez l'homme.

Nos 16 cas comprennent :

- 4 femmes,
- 12 hommes

soit 25 % de femmes, confirmant bien les données de la littérature.

c) Antécédents et facteurs prédisposants

On a vu au début, l'importance de l'inflammation chronique, capable d'entraîner au niveau des bronchioles une épithélialisation pouvant évoluer vers des formations néoplasiques. De nombreux auteurs ont soulevé ainsi le rôle favorisant dans le cancer périphérique des affections microbiennes ou virales, de la fibrose diffuse, de la sclérodermie, de la tuberculose.

HEWLET retrouve dans 52 % des cas, la notion d'une pneumopathie antérieure.

En ce qui concerne le tabac, il n'est pas retenu par la majorité des auteurs pour le bronchio-alvéolaire sans qu'aucune explication valable ne soit apportée. Les autres formes de cancers périphériques sont rencontrées surtout chez les grands fumeurs.

Récemment, DESPIERRES, s'appuyant sur les expériences de GRADY, STEWART, concernant l'induction chez la souris de cancers alvéolaires par injection sous-cutanée d'huile, pose à l'aide d'une observation, le problème chez l'homme soumis à des inhalations d'huiles industrielles. Le rôle possible de ce facteur n'a pas jusqu'ici été confirmé.

La notion d'affection antérieure se retrouve mal dans nos observations :

- bronchites chroniques : 4 cas
- tuberculose connue : 3 cas
- pleurésie d'origine indéterminée : 1 cas

Le rôle du tabac confirme bien les données :

- bronchiolo-alvéolaire : 2 fumeurs (15 cig/j) sur 8 cas
- autres périphériques : 6 grands fumeurs (1 à 2 paquets de cig./j) sur 8 cas

d) Symptomatologie

L'existence d'une symptomatologie clinique riche dépend surtout du stade de diffusion. Le carcinome périphérique peut retentir dans son évolution sur les troncs bronchiques en les envahissant ou en les comprimant pour donner un tableau ressemblant à celui des cancers proximaux.

oooOooo

Les signes fonctionnels pulmonaires peuvent ouvrir la scène et amener le malade à consulter.

La Toux, banale dans une affection pulmonaire, serait retrouvée dans 65 % des cas ; elle n'aurait rien de particulier si ce n'est qu'elle inquiète par sa persistance et sa tenacité.

Habituellement sèche, elle peut ramener une expectoration traînante, hémoptoïque par intermittence. Il est cependant un cas bien particulier, le cancer bronchiolo-alvéolaire où l'expectoration est très suggestive et peut d'emblée attirer l'attention. Elle n'est supérieure à 100 cc que dans 1/4 des cas, mais elle peut alors prendre une abondance remarquable : 3,700 l dans une observation de Fox, susceptible alors d'entraîner une déshydratation avec perte sodée et protidique : un malade de LEWINSKY et KERN, cité par BROUET, expectorait deux litres par jour, ce qui représenta une perte liquidienne de 78 litres en 3 mois, un déficit en protéine de 780 g et en chlorure de sodium de 470 g. Ces crachats sont aérés, séro-muqueux, ne contiennent pas de particules purulentes ou sanguines, ils sédimentent en 2 couches : muqueuse et albumineuse.

L'étude immuno-électrophorétique de cette expectoration a permis à GERNEZ-RIEUX et Coll. de la comparer avec celle des bronchorrées des bronchites banales.

Ils retiennent l'importance de la sérum-albumine libre et trouvent en grande quantité des glycoprotéines plasmatiques riches en acide sialique (orosomucoïde, α_1, glycoprotéines, 3,5 S haptoglobine, Séromucoïde β_1). Il est est même une fraction qui s'identifie avec l'α_2 macro-globuline.

De tels caractères spécifiques peuvent aider la suspicion diagnostique.

Nous ne retrouvons pas cet aspect évocateur dans nos observations.

La toux est vue 7 fois ramenant dans 4 cas une expectoration atteignant 1/2 verre par jour, le plus souvent surinfectée, parfois hémoptoïque (2 cas). Dans un cinquième cas, une expectoration très purulente, dans un tableau fébrile à 40° s'est brutalement installée. Deux germes : le klebsielle et le staphylocoque pathogène ont été retrouvés. Un traitement antibiotique bactéricide à large spectre (Keflin + Gentalline) a donné une amélioration rapide.

La douleur, symptôme de valeur, est malheureusement trop tardive et inconstante. Elle doit pour avoir de la valeur prendre l'aspect d'un point de côté fixe et permanent.

Elle correspond le plus souvent à une extension pleurale, plus rarement médiastinale par l'intermédiaire d'adénopathies.

La dyspnée est classiquement un signe tardif. D'abord marquée à l'effort, elle tend à devenir permanente au cours de l'évolution de la maladie.

Il est intéressant de noter dans nos observations, que l'intensité de la dyspnée croit avec les signes radiologiques pulmonaires et plus précisément avec l'existence d'une lymphangite carcinomateuse.

5 de nos malades présentent des dyspnées d'effort nettes (1 à 3 étages).

Chez 3 d'entre eux, on retrouve les témoins radiologiques d'une lymphangite. Chez le 4e, la lymphangite existait seulement à la vérification anatomique.

Cependant, 7 autres malades possédaient une lymphangite (dont 4 objectivées à la radio), sans aucune dyspnée.

Considérée sous cet aspect, la dyspnée ne fait que traduire l'hypoxie secondaire à l'obstacle créé au renouvellement de l'air alvéolaire par la prolifération des cellules malignes au niveau des alvéoles et surtout le long des axes bronchiques.

Le wheezing, beaucoup plus rare, ne pourrait se produire que par compression extrinsèque d'une bronche par une adénopathie médiastinale.

Les arthralgies et l'hippocratisme digital qui en est un équivalent mineur peuvent atteindre une ou plusieurs articulations. Selon DAVIS et collaborateurs, elles traduisent une forme sévère de cancer périphérique.

Nous l'avons rencontrée une fois : l'évolution totale a duré 9 mois.

Actuellement, avec le développement des clichés pulmonaires systématiques, à l'occasion d'une visite d'embauche, ou d'une visite médicale annuelle, le nombre des formes asymptomatiques a beaucoup augmenté. D'après HOOD, GOOD et CLAGETT, le pourcentage de ces formes purement radiologiques, serait de 28 %.

En fait, un certain nombre de ces malades présentent parfois, depuis quelques mois, des symptomes généraux, tels :

- un amaigrissement récent de plusieurs kilos,
- une asthénie persistante,
- des épisodes fébriles ou des symptomes banaux d'irritation bronchique rapportés au tabac.

A l'opposé et nous en sommes frappés dans nos observations, les formes révélées par une métastase sont fréquentes, alors qu'il n'existe parfois qu'une image thoracique contemporaine très localisée.

Les symptomes extra-thoraciques annonçant la maladie, ont révélé 6 fois des métastases :

- 2 fois des métastases cérébrales :
  . hémiplégie droite, obs. 11
  . aphasie, obs. 16
- 4 fois des métastases osseuses :
  . vertébrales, obs. 5 et 7
  . costales, obs. 2, 6 et 7

Les métastases cérébrales suspectées cliniquement par l'aggravation progressive des signes étaient confirmées toutes deux par des biopsies des pièces d'exérèse chirurgicale :

- foyer pariéto-rolandique gauche, obs. 11
- foyer temporal gauche, obs. 16

Les métastases osseuses avaient une traduction radiologique dans 3 cas :

- lyse bilatérale des 9e côtes, obs. 6
- lyse de la 7e côté droite et fracture de la 8e côte droite, obs. 7
- tassements vertébraux de D_4, et D_4 D_5, obs. 5

Dans un cas (obs. 7), un examen au strontium radio-actif devait identifier des anomalies de D_{10}, D_{11}, L_2, L_5, non perceptibles sur les clichés.

Dans un cas (obs. 2), les métastases costales n'étaient découvertes qu'à la vérification anatomique.

Chez un autre malade (obs. 9) hospitalisé pour une hémiplégie gauche, vasculaire et se plaignant d'une toux nocturne, le premier examen clinique met en évidence une hépatomégalie dure. Une scintigraphie hépatique montre une énorme lacune métastatique.

		PREMIER SIGNE	Délai 1° signe 1° radio pulmonaire	CLASSIFICATION RADIOLOGIQUE PULMONAIRE INITIALE
1	EM	Atteinte sensitivo-motrice du M. I. D.	2 mois	Diffus bilatéral
2	DE	Douleurs osseuses sous-mammaires	0	Diffus unilatéral
3	RI	Découverte radiologique sur un cliché pulmonaire systématique	0	Localisé
4	PI	Découverte radiologique sur un cliché pulmonaire systématique	0	Localisé
5	JO	Douleurs osseuses dorsales	0	Localisé
6	SC	Douleurs osseuses dorsales	6 mois	Localisé
7	GA	Douleurs osseuses hémithoraciques et dorsales basses	2 mois	Diffus bilatéral
8	DU	Dyspnée d'effort avec asthénie	4 mois	Diffus bilatéral
9	HE	Toux nocturne	0	Diffus unilatéral
10	DJ	Toux persistante	1 mois	Localisé
11	PA	Hémiplégie droite	0	Localisé
12	MO	Expectoration abondante et signes généraux	6 mois	bilatéral
13	PE	Amaigrissement de 5 kg, asthénie et hémoptysies	5 mois 1/2	bilatéral
14	LE	Dyspnée d'effort et toux	0	Diffus unilatéral
15	JU	Dyspnée d'effort	3 mois 1/2	Diffus unilatéral
16	WE	Aphasie	1 mois	Localisé

Ces faits confirment l'importance et la précocité des métastases alors que les signes pulmonaires contemporains sont souvent réduits.

Ce mode de découverte, relativement fréquent dans le cancer bronchique proximal l'est beaucoup moins dans le cancer distal, qui se développe longtemps localement.

Le périphérique, au contraire, peut se manifester d'emblée par une localisation à distance alors que les signes cliniques et radiologiques pulmonaires sont parfois minimes. Et le diagnostic est souvent ardu, même quand on obtient la forme histologique de cette métastase, volontiers glandulaire, orientant plutôt les recherches du primitif vers le tube digestif, la prostate ou la thyroïde.

ooOoo

- I V -

RADIOLOGIE

Le carcinome périphérique a une traduction radiologique spéciale et différente de celle du cancer proximal. Du fait même de sa situation sur les bronchioles, certaines images sont exclues. Il en est ainsi des images qui entraînent les troubles ventilatoires en amont de la sténose d'un tronc bronchique : atélectasie segmentaire ou lobaire. On ne peut voir également une image hilaire en patte de crabe qui traduit l'atteinte d'un gros tronc avec extension intra-bronchique.

Notons, cependant, que certaines images de cancer périphérique peuvent de face avoir une topographie parahilaire, mais le profil ou les tomos les retrouvent en avant ou en arrière du plan des bronches.

L'examen radiologique a une très grande importance dans cette forme de cancer, pour essayer de découvrir une image récente. Il est classique de dire qu'au début, il existe une phase purement radiologique précédant l'apparition du premier symtome fonctionnel. FROMONT et DELORD admettent que cette phase peut atteindre plusieurs trimestres. Elle complique le diagnostic et surtout peut laisser évoluer la maladie vers un stade inopérable.

A l'opposé, TURIAF et collaborateurs rapportent, en 1956, une observation remarquable d'une forme radiologique muette. Il s'agissait d'un malade atteint d'insuffisance respiratoire spontanée et isolée s'aggravant progressivement surtout après un pneumothorax auquel il devait succomber. Cette observation était singulière par l'absence d'image d'infiltration ou d'opacité médiastinohilaire. La vérification anatomique devait donner le diagnostic du cancer alvéolaire à forme micro-nodulaire disséminée. Un tel cas est resté unique et les témoins radiologiques du cancer périphérique sont toujours retrouvés.

La forme nodulaire

Au début se présente sous l'aspect d'une opacité arrondie ou triangulaire unique, souvent inhomogène, remarquable par plusieurs aspects faisant suspecter la malignité.

1/ La taille

Si certains l'estiment plus volumineux que des images non cancéreuses, c'est que bien souvent, elle n'est découverte qu'après sa phase de latence, parfois même alors qu'elle progresse vers le hile ou la paroi thoracique. WALTER et PRICE ont pu retrouver grâce à des clichés antérieurs, les premiers témoins minimes, radiologiques, passés inaperçus de cancers périphériques s'étant révélés par la suite.

2/ La forme et les contours peuvent être pseudopodiques, traduisant l'envahissement péribronchiolaire.

3/ L'origine récente a une grande valeur encore que certains cancers restent radiologiquement stationnaires à un moment de leur évolution. Par ailleurs, une croissance rapide a plus de chance d'être imputable au cancer. Mais certains cancers peuvent rester de volume stable avant de flamber sous l'effet d'un facteur qui nous échappe.

4/ La densité a encore été étudiée. Pour DAVIS, PEABODY et KATZ, cités par CHOLLAT, dans sa thèse, un nodule dépassant 2 cm est volontiers un cancer si l'ombre est peu dense. Mais ce caractère est facteur autant de la technique que de l'appréciation subjective.

Tous ces détails radiologiques ne font que compléter la notion de l'âge : après 60 ans, toute opacité nodulaire intra-pulmonaire est dans les 3/4 des cas cancéreuse.

Certains aspects, parce que plus particuliers au cancer périphérique, méritent d'être détaillés :

I - L'encoche de RIGLER

RIGLER observa pour la première fois, au niveau d'un nodule pulmonaire périphérique, une encoche ou une ombilication des bords de l'image radiologique. Pour lui, ce signe serait pathognomonique du cancer. Il admet que lorsque l'encoche est nette, sur un nodule dépassant 2,5 cm, il s'agit pratiquement toujours de cancer (18 fois sur 20 observations). Ce signe, pourtant, a été fort discuté dans sa valeur par DAVIS, PEABODY et KATZ. GALY et collaborateurs l'ont retrouvé dans nombre de granulomes tuberculeux, dans quelques hamartomes et tumeurs bénignes.

II - Les calcifications intra-nodulaires

En 1952, ABELES et CHAVES pensent qu'au sein d'une image nodulaire, une calcification fait la prevue de la nature bénigne sauf en cas de cancer sur cicatrice.

GALY, par la suite, est plus nuancé et cite "Lorsque la calcification est minime au centre ou à la périphérie, il s'agit souvent d'un adénome ou d'une tuberculome mais un tel aspect ne permet pas d'éliminer

sur ce signe formellement une tumeur maligne". Il conclut d'ailleurs que la valeur de la présence d'une calcification est variable suivant le type même de la calcification. Bordante en arc, elle assure la bénignité. Massive, stratifiée en bloc, elle évoque le tuberculome ou l'hamartome calcifié. Mais, quand elle est minime au centre ou à la périphérie, il s'agit le plus souvent d'un adénome sans que l'on puisse exclure la possibilité d'un cancer et ce cancer est alors souvent un cancer sur cicatrice antérieure calcifiée.

III - Les images cavitaires d'abcédation peuvent se voir et sont dues ici à la nécrose du foyer cancéreux lui-même.

IV - L'existence d'un deuxième nodule voisin plus petit peut être le témoin d'une greffe néoplasique par diffusion alvéolaire.

ooOoo

Nous serons plus brefs sur les images à type d'infiltrats systématisés qui sont moins spécifiques, segmentaires ou lobaires, plus ou moins homogènes, de densité variable. Ils correspondraient à la dissémination dans un territoire à partir de la tumeur mère, ce que confirme la répétition des radiographies quand l'image initiale est localisée.

Parfois différentes images peuvent se grouper sur un même cliché, réalisant un aspect nodulo-infiltratif.

Des adénopathies médiastinales sont fréquemment associées, mieux vues sur les tomographies sous l'aspect d'opacités arrondies polycycliques occupant les espaces interbronchiques, inter-tracho-bronchiques, voire même latéro-trachéal.

ooOoo

Accordons une place importante à la lymphangite souvent associée aux formes précédentes, dont la fréquence élevée dans un cancer pulmonaire primitif, parait insolite. Pour beaucoup, en effet, elle est presque toujours secondaire et l'origine la plus fréquemment rencontrée est, selon Mme GALIAN le tube digestif (surtout l'estomac) et le sein. L'origine pulmonaire était très discutée. PAILLAS, sur 165 cas de cancers miliaires, la signale 16 fois, mais il précise que cette localisation est imprécise, voire hypothétique. LAGEZE la rencontre plusieurs fois dans des carcinomes périphériques de type glandulaire différencié .

La lymphangite se caractérise, comme l'a décrite Mme DABAN, puis Mme GALIAN, dans sa forme pure, par la diffusion bilatérale, parfois symétrique et par l'existence d'une réticulation particulière.

L'image élémentaire est formée d'opacités linéaires épaisses ou fines, mais toujours denses, réalisant dans leur entrecroisement un quadrillage du poumon.

Au niveau des carrefours des opacités linéaires, on trouve seulement une accentuation punctiforme de l'opacité réalisant une image pseudo-micronodulaire tandis que le centre correspondant au lobule apparaît par contraste plus clair. L'image ainsi constituée, en mailles de filet, en rayons de miel, n'est très nette qu'à la périphérie. Cet aspect correspond à une simple accentuation des images physiologiques de la trame pulmonaire.

Sur un cliché plus mou, si la lymphangite est nette, elle peut réaliser un aspect micro-nodulaire. Mais on constate que les micro-nodules siègent aux points d'entrecroisement des images réticulées. Il ne s'agit donc que d'une accentuation de l'image réticulée.

Parfois, on constate cependant des nodules de petites tailles donnant un aspect floconneux surtout aux bases. Ils représenteraient selon Mme GALIAN, l'aggravation des images précédentes.

Un épanchement pleural, souvent associé, peut masquer certaines opacités linéaires.

ooOoo

Résultats de notre série

Toutes les images précédemment décrites se retrouvent - Les nodules et les infiltrats, en nombre sensiblement égal s'associent dès le début ou au cours de l'évolution :

- à des adénopathies hilaires (2 cas),
- à d'autres images parenchymateuses (6 cas),
- surtout à des images réticulaires ou réticulonodulaires, témoins d'une lymphangite carcinomateuse (7 cas) radiologique confirmée chaque fois anatomiquement.

Notons, cependant, que cette diffusion lymphangitique, est plus fréquente et diffuse dans les bronchiolo-alvéolaires (5 fois bilatérales sur 8 bronchiolo-alvéolaires) que dans les autres formes de périphériques (2 fois sur 8 cas) et elle se localise alors seulement aux bases autour d'un foyer parenchymateux.

Les 2 tableaux suivants détaillent ces aspects radiologiques.

Ces images permettent-elles de différencier le cancer périphérique du cancer bronchique distal ? Ce dernier se présente le plus souvent sous forme d'une opacité arrondie, dense et homogène, aux limites irrégulières parfois frangées ou bosselées, découverte le plus fortuitement. L'aspect infiltratif est possible, mais il s'agit en fait, plus souvent, d'un trouble de ventilation d'une bronche segmentaire ou sous segmentaire.

La grande différence tient à l'existence fréquente d'une lymphangite associée au cancer périphérique dès le début (4 de nos cas) ou au cours de l'évolution après une phase de latence.

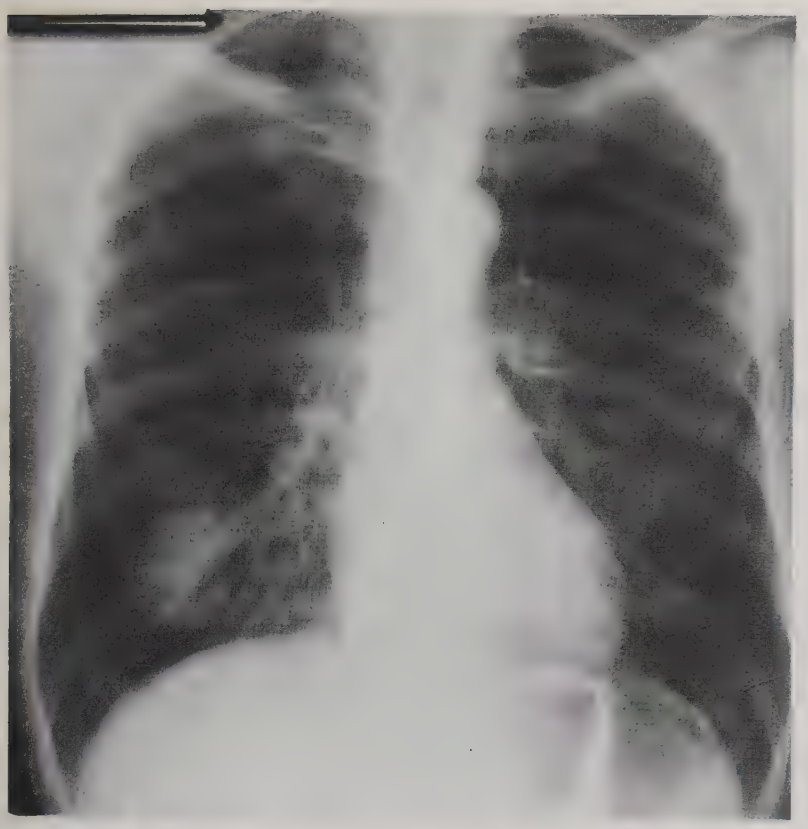
Elle signe radiologiquement la grande diffusibilité de ce carcinome par voie lymphogène et bronchogène.

Le cancer distal, au contraire, a une évolution plus progressive à partir d'un nodule unique. Certains, dont NATAN, ont d'ailleurs étudié le temps de doublement de cette masse radiologiquement suspecte et il était en moyenne de 3 mois.

		ASPECT RADIOLOGIQUE INITIAL	EVOLUTION RADIOLOGIQUE
1	EM	Image réticulo-micro-nodulaire bilatérale avec un foyer de densification plus important de la pyramide basade droite	
2	DE	Opacité ronde de 3 cm de diamètre sus-diaphragmatique et juxta-pariétal droit. Tomos : existence d'un nodule voisin et d'adénopathies hilaires droites	
3	RI	Image ronde intra-parenchymateuse de la base droite	Image réticulo-micro nodulaire
4	PI	Opacité intra-parenchymateuse inter-axillo-hilaire droite	Apparition d'une opacité de la base droite arrondie, floue, se projetant dans la gouttière para-vertébrale
5	JO	Infiltrat sous-claviculaire droit	Image réticulo-micro nodulaire diffuse
6	SC	Nodule sous-claviculaire gauche inhomogène de 3 cm de diamètre	
7	GA	Aspect réticulé discret et opacité arrondie droite postérieure	Apparition d'une opacité arrondie axillaire gauche. Image réticulo-micro-nodulaire nette
8	DU	Image réticulo-nodulaire bilatérale et diffuse	

(Suite)		ASPECT RADIOLOGIQUE INITIAL	EVOLUTION RADIOLOGIQUE
9	HE	Plusieurs opacités nodulo-infiltratives, non homogènes, denses intéressant le segment antérieur du lobe supérieur, la pyramide basale droite et le lobe moyen. Image réticulo-micro-nodulaire de la base gauche.	
10	DJ	Image arrondie de la pyramide basale droite	
11	PA	Opacité sous-claviculaire interne droite se projetant au niveau du lobe supérieur ovalaire, à contours irréguliers.	Apparition dans la région axillaire gauche d'une opacité ovalaire à grand axe de 3 cm et d'un élargissement du hile droit.
12	MO	Opacités arrondies du Nelson et du Lobe supérieur droit. Epanchement pleural gauche abondant	
13	PE	Opacité arrondie irrégulière en regard de l'aorte bien visible sur ses plans antérieurs.	Densification de l'opacité latéro-aortique et apparition d'une opacité non homogène de topographie irrégulière
14	LE	Opacité irrégulière de la base droite avec adénopathies péri-hilaires et opacité parahilaire droite visible sur les tomos de 4 cm de diamètre.	Discrète réticulation surmontant l'opacité basale droite. Elargissement progressif en médiastin.
15	JU	Opacité lobaire supérieure gauche arrondie homogène et régulière de 7 cm de diamètre. Diminution de transparence inférieur du poumon gauche	
16	WE	Opacité arrondie nodulaire non homogène de 2 cm de diamètre à la hauteur du hile droit bien visibles en tomos sur les plans antérieurs.	

	OPACITE PARENCHYMATEUSE		OPACITE ASSOCIEE		IMAGE RETICULAIRE	
	Nodule	Infiltrat	Adénopathie	autre opacité parenchymateuse	Diffuse	Localisée
1 EM		+			+	
2 DE	+		+	+		
3 RI	+				+	
4 PI		+				
5 JO		+			+	
6 SC	+					
7 GA	+			+	+	
8 DU					+	
9 HE	+	+				+
10 DJ	+					
11 PA		+		+		
12 MO	+			+		
13 PE		+		+		
14 LE		+	+	+		+
15 JU	+					
16 WE	+					



OBS. 10

Forme localisée unilatérale opacit

arrondie de la base droite

FIG. 1

OBS. 14

Forme unilatérale opacité de la base droite surmontée d'une réticulation

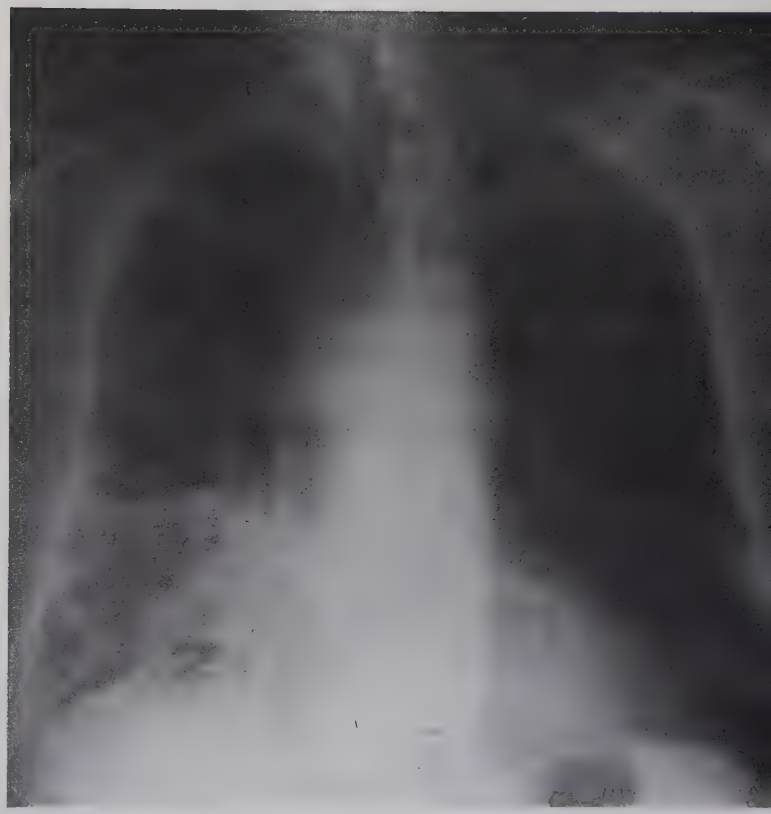
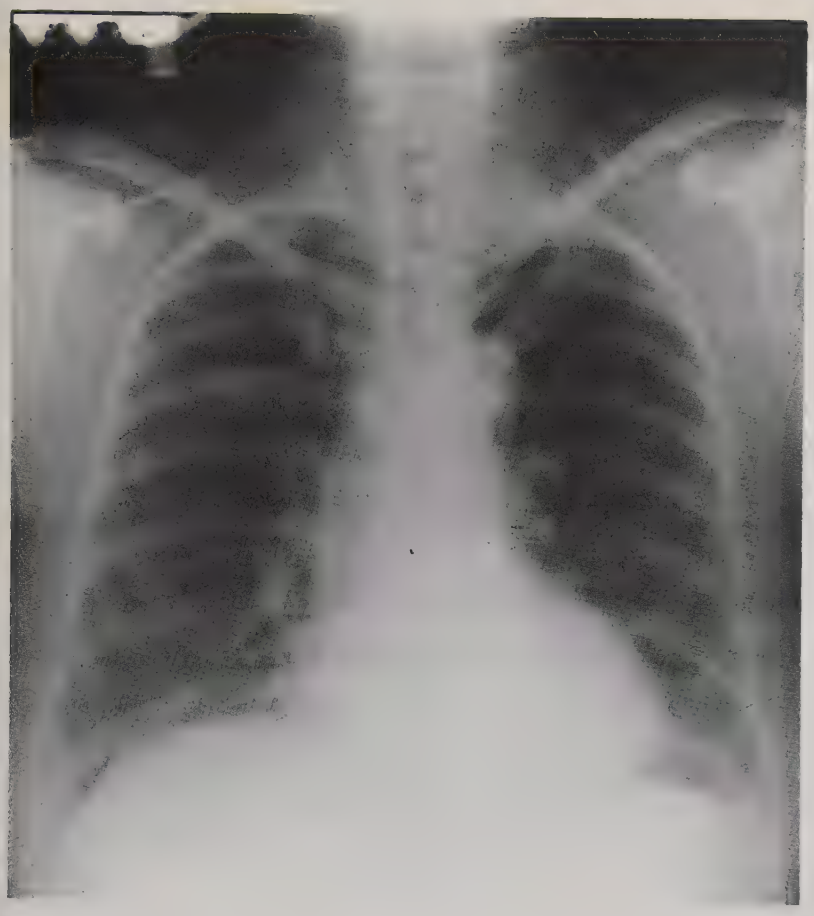


FIG. 2



OBS. 5

Forme unilatérale localisée

Infiltrat sous-claviculaire droit

FIG. 3

OBS. 5

Evolution un an plus tard vers une forme diffuse bilatérale.

Persistance du foyer primitif et apparition d'une micro-nodulation diffuse

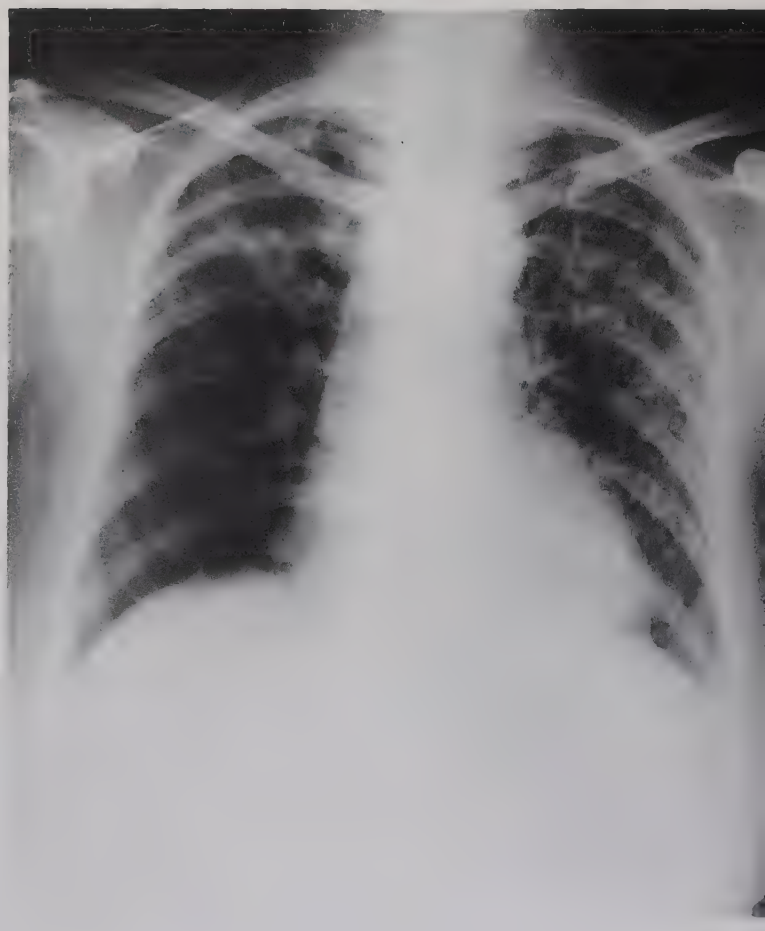


FIG. 4

- V -

LA BRONCHOSCOPIE

Etant donné le siège anatomique périphérique du carcinome, il ne faut pas espérer fréquemment le diagnostic par la bronchoscopie. Souvent normale, elle a néanmoins le mérite d'éliminer un bourgeon tumoral bronchique et de permettre une aspiration bronchique.

Quand elle est anormale, l'image directe du cancer n'est pas vue pour autant. Parfois, on retrouve une voussure d'une branche, une compression extrinsèque, traduisant indirectement un développement déjà important du cancer.

Dans certains cas intéressants, l'intérêt de la bronchoscopie peut être de visualiser la lymphangite. Les aspects les plus classiques, selon LAGEZE sont représentés par 2 signes majeurs :

1/ La "pétrification" diffuse de l'arbre bronchique, nette au niveau des bronches lobaires et segmentaires. Elle se caractérise par une impression de bronches rigides. Parallèlement, la motricité bronchique est abolie : les secousses de toux n'ont plus de traduction.

2/ La diminution du calibre des bronches, surtout visible au niveau des bronches distales. Plus accessoire serait la congestion intense de la muqueuse et ce signe serait spécifique par son intensité et sa diffusion.

Dans nos observations, dans 5 cas, la bronchoscopie, à cause du mauvais état général du malade, ou pour des raisons techniques n'a pu être envisagée.

Dans 6 cas, elle a été strictement normale ; dans l'un de ces cas, d'ailleurs, (obs. 1) une biopsie étagée systématique devait montrer une prolifération carcinomateuse de nature glandulaire peu différenciée.

SERVATIONS	BRONCHOSCOPIE	BIOPSIE	ASPIRATION
1 EM	Normale	Prolifération carcinomateuse de nature glandulaire peu différenciée	Non faite
2 DE	Non faite		
3 RI	Non faite		
4 PI	Bronche inférieure rigide	Aspect inflammatoire avec hyper-secrétion muqueuse et glandulaire	Amas de cellules atypiques évoquant un adénocarcinome
5 JO	Non faite		
6 SC	Refoulement de l'axe gauche. Aspect rigide et inflammatoire du carrefour Lob.Sup. Lob.inf évoquant une lymphangite. Normale	Suspicion de carcinose lymphangitique	
GA et DU 7 et 8	Normale	Normale	Normale
9 HE	Sténose extrinsèque de la BLSD et sténose partielle de la BLIG	Lymphangite tumorale péribronchique	Liquide hémorragique
10 DJ	Normale	Normale	Normale
11 PA	Voussure de la BLSD	Normale	Normale
12 MO	Non faite		
13 PE	Orifice urigulaire retréci par un oedème muqueuse hémorragique	Normale	Normale
14 LE	Compression extrinsèque et infiltration pariétale de la bronche intermédiane	Lymphangite carcinomateuse	Cellules néoplasiques
15 JU	Normale	Normale	Normale
16 WE	Non faite		

Dans 5 cas, elle a montré des anomalies :

1° Des signes indirects de compression

- sténose extrinsèque, obs 9 et 14
- voussure , obs 11 .

2° Des signes de lymphangite.

- Rigidité et inflammation, obs 6
- Infiltration pariétale de la bronche intermédiaire. Dans ces deux cas la biopsie a confirmé le diagnostic de lymphangite .

Dans un cas (obs. 9) la bronchoscopie montrait une compression extrinsèque de la bronche lobaire inférieure gauche et la biopsie étagée a prouvé l'existence d'une lymphangite.

Les aspirations sont parfois intéressantes . Dans l'observation n°4 elle montre des cellules atypiques là où la biopsie n'avait mis en évidence qu'une hypersecrétion muqueuse et glandulaire . Dans 2 observations où la lymphangite était confirmée par biopsie, l'aspiration a ramené une fois un liquide seulement hémorragique, l'autre fois des amas de cellules néoplasiques .

Tous ces résultats confirment dans leur ensemble les données de la littérature et la faible place que la plupart des auteurs accordent à la bronchoscopie . Elle doit cependant être systématique et les méthodes de prélèvement par biopsies étagées contribuent à fournir dans certains cas le diagnostic de lymphangite cancéreuse .

Avec les progrès de la technique, le fibroscope permet maintenant d'explorer les bronches sous-segmentaires et sera un réel apport pour les cancers distaux, mais les périphériques situés encore au delà resteront inexplorables .

- VI -

E V O L U T I O N .

a) STADE LOCALISE

Dans un premier stade l'existence d'un cancer périphérique est compatible pendant un temps prolongé avec une absence de signes fonctionnels et vont se résumer le plus souvent en la découverte d'une opacité pulmonaire anormale, si discrète parfois qu'elle ne peut être appréciée qu'après un recul notable .

A ce stade, la découverte de cellules atypiques dans la broncho-aspiration pourrait orienter le diagnostic ; mais on a vu combien ce signe est inconstant et il conviendrait d'ailleurs de rester prudent devant l'interprétation de cellules isolées . Certains auteurs ont conseillé le bronchogramme lipiodolé. Mais à son début, l'aspect est peu démonstratif et il est bien rare d'obtenir les aspects classiques décrits par CHOLLAT notamment .

- Refoulement d'une ou plusieurs bronchioles en arc
- Agrandissement ou diminution d'un angle de division bronchique

La ponction transpariétale est de plus en plus abandonnée ; outre les risques d'hémorragie ou de pneumothorax, il faut signaler la possibilité d'ensemensement sur le trajet de ponction et de diffusion par voie bronchique ou sanguine .

La thoracotomie exploratrice reste souvent le seul moyen de faire le diagnostic à ce stade .

Le développement des clichés systématiques devrait augmenter la fréquence de découverte à ce début, qui bien sûr est le plus chirurgical .

La durée de cette étape est des plus variable , très longue parfois : 9 ans pour un malade d' Israël-Asselain .

Nous avons pour notre part trois malades dont la durée de ce stade est remarquable .

- Le premier (obs 3) a subi en 1961 une lobectomie pour une image découverte à l'occasion d'un examen systématique. C'est seulement 6 ans plus tard qu'apparaissent des douleurs lombaires d'origine métastatique et une image réticulo-micronodulaires diffuse.

- Le 2ème (obs 4) est suivi pour une tuberculose . En 64 apparaît une opacité axillaire droite stable 3 ans avant que survienne une deuxième opacité, de la base droite .

- Chez le 3 ème (obs II) l'opacité initiale découverte à l'occasion d'une métastase cérébrale reste identique 2 ans avant que n'apparaisse un nodule axillaire gauche .

Ce sont ces délais qui entraînent une durée d'évolution prolongée (ici de 6 ans I/2 , 4 ans et 4 ans I/2) malgré l'absence pour deux d'entre eux d'exerèse chirurgicale . Selon FROMONT et DELORD, cette longue évolution n'est pas propre à un âge particulier ni à un type histologique particulier.

Remarquons seulement que nos 3 cas se décomposent en
2 bronchiolo-alvéolaires
et 1 adenocarcinome sur cicatrice .

Mais, nous ne saurions , en raison du nombre restreint de nos observations, conclure que l'adéno-carcinome est peu évolutif par rapport aux autres formes histologiques de cancers périphériques .

b) STADE DIFFUS

Dans un second temps , s'accompagnant souvent d'une altération de l'état général où prédomine un amaigrissement massif, survient la dissémination aux 2 poumons .

La dyspnée souvent marquée évolue vers l'asphyxie progressive. Radiologiquement, l'extension pulmonaire se manifeste par l'apparition de nouveaux foyers nodulaires ou infiltratifs du même côté, plus rarement de l'autre côté. Mais, dans un bon nombre de cas, le cancer périphérique a tendance à se développer en suivant les voies préformées que lui offre l'appareil bronchopulmonaire : voies aériennes ou lymphatiques (l'intrication des deux étant possible). Cette extension est parfois insoupçonnable radiologiquement, mais souvent elle réalise une image réticulo-micronodulaire diffuse ou localisée , se surajoutant aux images initiales .

Cette évolution est différente du cancer bronchique distal qui a beaucoup plus tendance à envahir les structures bronchiques uniquement autour de la tumeur initiale .

Le stade de survenue de métastases est variable parfois précoce quand la tumeur est encore localisée, parfois plus tardif lorsque la diffusion s'est produite .

Leur latence est quelquefois totale et elles sont découvertes fortuitement, grâce aux examens complémentaires .

Parmi les dosages biologiques citons l'augmentation des phosphatases alcalines , test fidèle d'atteinte osseuse en l'absence de perturbation hépatique .

Parmi les méthodes isotopiques certaines permettent de suspecter des atteintes ignorées par la clinique :

1) La scintigraphie hépatique . Cette épreuve reste souvent difficile à interpréter et ses résultats ne sont pas vraiment spécifiques du cancer. Elle peut dans des cas typiques objectiver une ou plusieurs lacunes, témoins vraisemblables de foyers parenchymateux, alors que les constantes hépatiques sont souvent normales ou discutables en raison d'une atteinte hépatique antérieure (éthylisme par exemple).

2°) Le strontium radioactif montre une hyperfixation sur les foyers osseux métastatiques et semble une épreuve fidèle .

Parfois des signes cliniques propres à chacune annoncent ces métastases .

Leur fréquence est diversement appréciée, mais la plupart des auteurs accordent une prédominance au foie et aux os . Pour LIEBOW, elles atteignent le foie dans 37 % des cas, le cerveau, les os et les surrénales chacun dans 25 % des cas , les reins 20 % des cas .

c); RESULTATS DE NOTRE SERIE

Nous retrouvons dans quelques unes de nos observations l'évolution radiologique typique :

obs 3 Nodules intra-parenchymateux précédant l'apparition d'une image réticulo micronodulaire diffuse

obs 4 Opacité inter-axillo-hilaire droite, puis apparition d'une opacité de la base droite .

obs 5 Infiltrat sous-claviculaire droit évoluant vers une image réticulo nodulaire .

obs 7 Aspect réticulé discret suivi de l'apparition d'une opacité axillaire gauche, tandis que l'image réticulo-micronodulaire s'accentue .

obs 11 Opacité sous-claviculaire interne droite , puis opacité nodulaire axillaire gauche .

obs 14 Opacité basale droite puis apparition autour de ce foyer d'une réticulation .

Cependant dans certains cas cette succession radiologique n'est pas obser vée .

1°) Les images diffuses et évoluées sont d'emblée mises en évidence

Il s'agit une fois (obs 1) d'un malade chez qui des symptômes banaux étaient rapportés à une bronchite épisodique . La radio n'était faite qu'après la survenue d'une dyspnée avec altération importante de l'état général .

L'autre fois, (obs 4) le premier cliché était réalisé devant une dyspnée isolée mais évoluant depuis six mois .

Dans ces 2 cas, il semble plus sage de penser qu'un examen radiologique plus précoce aurait permis de trouver la filiation entre la forme localisée et diffuse .

2°) Dans d'autres cas l'image évolue peu sur les radios L'étude anatomique n'en a pas moins, pour quatre d'entre eux, découvert une lymphangite (2 fois localisée, 2 fois diffuse) que ce cliché n'avait pu mettre en évidence .

Pour les autres, certaines complications propres au terrain (embolies pulmonaires, broncho-pneumonies) devaient écourter brusquement l'évolution.

Ainsi, nous retrouvons bien en accord avec tous les auteurs cette notion d'évolution de la forme localisée vers la forme disséminée et ces constatations incitent à porter un diagnostic précoce, seule chance pour le malade de pouvoir profiter d'une chirurgie d'exerèse .

Pour ce qui est des métastases, certaines ont pu être soupçonnées du vivant des malades .

Les métastases osseuses (obs, 1,2,3,5, 6,7) les plus fréquentes se manifestaient par des douleurs et des images lytiques ou des tassements vertébraux avec des phosphatases alcalines toujours augmentées .

Les métastases hépatiques étaient 3 fois latentes et découvertes à la scintigraphie (obs 9, 13 et 14) Une fois on a pu palper une masse épigastrique (obs 16).

Les métastases cérébrales également fréquentes (obs 11,15,16) se révélaient progressivement pour donner un tableau neurologique majeur.

Des troubles du rythme - fibrillation auriculaire- n'étaient pas rattachés à une métastase pericardique découverte à l'autopsie (obs 12)

Nous verrons dans le dernier chapitre, l'étendue et la diffusion réelles des métastases dont la plupart sont asymptomatiques et inexplorables.

- VII -

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic du cancer périphérique primitif se présente de façon variable suivant qu'il s'agit d'une image radiologique circonscrite ou d'une nodulation diffuse. De toutes façons, dans la discussion, l'âge du malade est un argument directeur important et le plus souvent, c'est seulement l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de la vérification anatomique qui aura le dernier mot.

1/ Devant une opacité nodulaire ou infiltrative

a) Avant 50 ou 60 ans

La probabilité statistique oblige à évoquer la tuberculose ; mais sa preuve est souvent difficile à obtenir devant la négativité des bacilloscopies répétées, d'autant plus que certains foyers tuberculeux denses circonscrits (tuberculomes) ne donnent pas lieu à l'émission de bacilles.

Dans bien des cas, on est conduit à l'exérèse qui procure parfois l'agréable surprise de découvrir le caractère bénin d'une affection rare : hamartochondrome, par exemple, dont la nature sera affirmée par l'histologie.

b) Après 50 à 60 ans

Les probabilités sont, par contre, en faveur d'une pathologie maligne.

Dans un premier temps, il faut discuter le siège du néoplasme : distal ou périphérique. La parole est aux investigations endoscopiques et depuis quelques temps, à la fibroscopie qui permet d'explorer plus complètement le domaine segmentaire et sous-segmentaire.

Si le siège périphérique se confirme, le deuxième temps de la discussion a pour objet de savoir s'il s'agit d'une tumeur primitive ou au contraire de la métastase d'un cancer extra-pulmonaire souvent minime et muet, susceptible d'échapper aux investigations les plus précises.

C'est l'histo-pathologiste qui interviendra en dernier ressort et souvent, il lui sera difficile, même sur la pièce d'exérèse de donner une réponse affirmative, car il n'existe aucune différence histologique entre les types adénocarcinomateux primitifs et secondaires qui peuvent tous deux donner des altérations qualitatives des cloisons interalvéolaires. Même les épidermoïdes peuvent être les métastases de cancers des voies biliaires, du canal anal, du système urogénital ou de la peau.

Devant cette incertitude, souvent la vérification anatomique et la recherche très attentive d'un foyer primitif sont seuls à permettre de conclure rétrospectivement.

2/ Devant une image diffuse réticulo-nodulaire :

a) Avant 50 ou 60 ans :

On n'aura que très rarement à discuter une pneumoconiose du type micro-nodulaire (silicose ou sidérose). Les antécédents professionnels, le syndrome fonctionnel très lentement évolutif, l'ancienneté de l'affection, manifeste sur les documents radiologiques, permettent rarement l'hésitation.

La sarcoïdose, au stade III du type fibreux ou réticulo-nodulaire, peut quelquefois entraîner le doute. On s'efforcera d'en faire la preuve par le caractère ubiquitaire de l'affection, par les biopsies diverses (biopsies bronchiques étagées, biopsies hépatiques ou préscalé-niques) et par la réaction de KVEIM, malheureusement plus inconstante dans les formes anciennes.

b) Après 50 ou 60 ans :

Le diagnostic de lymphangite carcinomateuse est aussitôt envisagé et demande à être confirmé par la biopsie étagée intéressant plusieurs éperons.

Mais l'affirmation du diagnostic de lymphangite ne permet pas de préciser, si elle est la conséquence de la localisation cancéreuse périphérique primitive ou si elle est la complication d'une localisation, primaire extra-pulmonaire, en particulier digestive, rénale ou mammaire, qu'il est souvent difficile de mettre en évidence malgré le caractère multiple des examens complémentaires.

ooOoo

En définitive, s'il est dans la plupart des cas, facile d'éliminer une affection non tumorale, il parait en revanche très difficile d'affirmer le caractère primitif du cancer périphérique.

C'est la raison pour laquelle, nous nous sommes donné comme règle dans ce travail de ne retenir comme cas de périphériques primitifs que ceux dans lesquels la vérification anatomique soigneuse n'avait pu révéler de néoplasme extra-pulmonaire, même minime.

- VIII -

T R A I T E M E N T

Le traitement du cancer périphérique primitif reste très décevant.

La chirurgie représente pour ainsi dire le seul le seul moyen thérapeutique et plus l'intervention est précoce (stade localisé), plus la survie est prolongée. C'est dire qu'il faut toujours tenter d'offrir au malade la chance chirurgicale et c'est au terme d'un bilan minutieux que la décision est prise.

Sur le plan général, on appréciera l'âge physiologique du sujet, on recherchera un diabète, une notion d'alcoolisme, une insuffisance coronarienne majeure. L'état d'infection sera jugé sur la température, l'hémogramme, la vitesse de sédimentation.

Sur le plan carcinologique, les contre-indications opératoires sont représentées :

- à distance, par les métastases qui doivent systématiquement être recherchées aux endroits électifs en sachant que leur nombre et leur étendue sont souvent sous-estimées,
- localement, pour la dissémination contro-latérale, l'extension pariétale, un épanchement pleural, si l'on fait la preuve de sa malignité et l'existence d'une lymphangite diffuse.

L'exploration fonctionnelle tient dans ce bilan une grande place. Dans les cas limites, la bronchospirométrie séparée s'impose tout en sachant que lorsque l'image est localisée, on peut espérer une exérèse partielle (lobectomie, voire segmentaire) ce qui inciterait à porter l'indication opératoire avec plus d'audace.

La chimiothérapie est donnée en complément de la chirurgie, ou est réservée aux malades que des contre-indications ont écartées de la chirurgie. Elle utilise divers produits que l'on classe en poisons chromosomiques et poisons fusoriaux. Elle est poursuivie autant que possible, en fonction de la tolérance hématologique ; dans le souci de diminuer les incidents digestifs, on y adjoint souvent des anti-émétiques. Ses modalités mono ou polychimio, le rythme des injections

sont discutés. Certains l'accusent de déprimer l'immunité cellulaire et préfèrent y associer une immunothérapie.

Celle-ci est indiquée lorsque les réactions tuberculiniques sont négatives. Elle consiste en injections répétées de B.C.G. à des rythmes variables suivant les modifications des réactions tuberculiniques. Cette thérapeutique, stimulant l'immunité et volontiers associée à l'injection de gamma-globulines fait naître quelques espoirs, mais ses premiers résultats ne permettent pas de conclure jusqu'alors à son efficatité réelle.

On ne fera que citer la radiothérapie, peu utilisée dans le carcinome périphérique. Les mauvais résultats de ce traitement sont attribuables à la fréquence des adénocarcinomes, radio-insensibles et au degré de différenciation généralement élevé des cellules des autres types histologiques.

Quant au traitement médical, symptomatique, nous n'insisterons que sur la corticothérapie et l'oxygénothérapie pour diminuer une dyspnée évoluant inéluctablement vers l'asphyxie.

La chirurgie représente donc finalement le seul moyen susceptible de prolonger la durée moyenne de survie. La lobectomie semble le moyen de résection le plus habituel et le plus efficace. Cependant, une telle attitude ne peut se concevoir que dans l'hypothèse d'un diagnostic précoce au stade localisé. C'est pourquoi la thoracotomie exploratrice, dont l'indication est souvent posée d'abord dans un but diagnostique, devant une nodule ou une opacité périphérique isolée, représente très souvent le seul moyen d'atteindre ce but.

ooOoo

RESULTATS

Une seule fois une intervention (lobectomie) a été réalisée dans des conditions satisfaisantes (obs. 3). La durée de survie a été de 6 ans 1/2.

Une autre intervention (lobectomie élargie) était réalisée alors qu'il existait un envahissement pariétal des muscles intercostaux et la survie n'a été que de 3 mois 1/2 (obs. 15).

Tous les autres malades, dont la majorité ont reçu un traitement chimiothérapique avec ou sans immunothérapie, sont décédés avant 5 ans. 11 d'entre eux (68 %) n'ont pas dépassé la première année.

La comparaison de la durée de survie moyenne des bronchiolo-alvéolaires par rapport à celle des autres périphériques montre :

- Bronchiolo-alvéolaires (8 cas) : 22 mois
- Autres périphériques (8 cas) : 12 mois

A titre comparatif, reproduisons un tableau concernant des cancers distaux primitifs des bronches segmentaires et sous-segmentaires donnant le type histologique et les délais de survie à partir du premier signe.

	Histologie	Localisation	Délai de survie
1 COC. 60 ans	Indifférencié	Segmentaire ventrale gauche	1 an
2 THI. 49 ans	Epidermoïde	Rameau segmentaire du LSD	2 ans 1/2
3 PEL. 35 ans	Adénocarcinome	Segmentaire dorsale du LSD	16 mois
4 MED. 68 ans	Epidermoïde	Segmentaire ventrale du LSD	3 ans
5 PIE. 59 ans	Epidermoïde	Rameau axillaire de la bronche apicale du LIG	2 ans 1/2
6 GAL. 77 ans	Epidermoïde	Segmentaire dorsale du LSG	2 ans
7 GER. 36 ans	Indifférencié	Segment postérieur du LSG	1 an
8 IMB. 57 ans	Epidermoïde	Bronche apico-dorsale du LSG	Début : Mai 71
9 FRED. 68 ans	Adénocarcinome	Segment dorsal du LSD	Début : Juin 69

A la différence des périphériques, les cancers distaux bénéficient d'une survie plus appréciable : minimum d'un an et une moyenne de 25 mois pour nos cas étudiés.

ooOoo

Il ne semble pas que l'on puisse conclure -ainsi que l'énonçait GALY dans ses statistiques, sur la durée moyenne de survie- que l'histologie compte beaucoup plus pour le diagnostic que la localisation. Il apparaît que les périphériques, par rapport aux distaux, ont une survie inférieure et ceci est encore plus net si l'on fait abstraction des bronchiolo-alvéolaires qui restent une entité à part.

- I X -

ANATOMO-PATHOLOGIE

La vérification nécropsique complète et minutieuse de nos 16 observations, par l'examen macroscopique et de multiples contrôles histologiques, permet de s'assurer de l'absence de tout cancer extra-pulmonaire et notamment digestif ou ovarien, ayant pu métastaser au niveau du parenchyme pulmonaire. Elle permet ainsi d'affirmer le caractère véritablement primitif de ces carcinomes. Ceux-ci, tous développés en plein parenchyme, n'ont pas de connexion avec l'arbre bronchique. Ils peuvent dans certains cas être centrés par une bronchiole dont les limites sont souvent difficiles à distinguer, étant donné le stade de propagation au moment de l'autopsie.

ooOoo

Le cancer bronchiolo-alvéolaire, macroscopiquement, se présente parfois sous l'aspect d'un nodule, mais plus fréquemment sous l'aspect de plages infiltratives plus ou moins confluentes, aux limites irrégulières ; grisâtres, elles prennent l'aspect de bloc pneumonique et se distinguent peu du parenchyme voisin. A distance, parfois, on retrouve quelques nodules traduisant une colonisation de quelques lobules dans un territoire sain par ailleurs.

Histologiquement, l'endothélium alvéolaire normal est remplacé par des cellules épithéliomateuses cylindriques ou cylindrocubiques tapissant entièrement la cavité alvéolaire. Leur noyau, le plus souvent central, est parfois basal et il est fréquent d'observer des atypies nucléaires, contrairement aux descriptions classiques. Nous retrouvons dans deux de nos observations des rapports nucléo-cytoplasmique élevés. La plupart de ces cellules ont un pôle apical mucipare déversant ses sécrétions dans la lumière alvéolaire (6 cas sur 8).

Il est fréquent que de petits bouquets papillaires prolifèrent dans la lumière alvéolaire et à l'extrême, on a pu observer dans un cas (obs. 3) une polystratification évoluant vers une métaplasie malpighienne.

En plein parenchyme sain, on peut noter des ébauches de colonisations néoplasiques identiques, témoins du caractère extensif, diffus et multifocal de l'affection.

Les cloisons interalvéolaires, soutiens de cette prolifération carcinomateuse sont classiquement respectées dans leur intégrité et l'on y voyait là la distinction histologique avec les foyers secondaires qui détruisent volontiers la trame pulmonaire. Certains auteurs (LIEBOW) pensent qu'il n'en est pas toujours ainsi et nous avons pu également dans cinq de nos observations observer des remaniements de cette trame alvéolaire :

- dans un cas (obs. 4), les cloisons étaient complètement détruites par de grosses travées fibreuses.
- dans quatre cas (obs. 1 . 2 . 3 . 8), les cloisons apparaissent épaissies par des lames élastiques et collagènes.

De tels aspects nous rapprochent des cancers secondaires dont certains, loin de détruire les cloisons interalvéolaires paraissent auù contraire les utiliser pour former des tapissages alvéolaires identiques à ceux des bronchiolo-alvéolaires. C'est pourquoi la prudence dans l'interprétation histologique si délicate de tels carcinomes exige une autopsie complète.

Le cancer sur cicatrice se développe surtout dans les régions sous-pleurales et plus électivement dans les lobes supérieurs. La caractéristique la plus marquée est l'ombilication parfois accusée de la plèvre en regard de la cicatrice parenchymateuse autour de laquelle prolifère le cancer. Le rôle de cette cicatrice sur l'induction du cancer n'est pas encore bien défini et son étiologie (tuberculose ou infarctus ancien) est parfois difficile à préciser. C'est ainsi que certains esprits critiques (DELARUE, ABELANET) se demandent même si l'interprétation anatomique n'est pas dans certains cas abusives, la stroma-réaction étant considérée à tort comme une cicatrice préexistante. Dans la plupart de nos observations, les foyers cicatriciels quand on les retrouve possèdent des caractéristiques telles qu'ils ne peuvent être confondus avec une stroma-réaction.

CANCERS SUR CICATRICE

Observations	Ombilication de la plèvre	Caractères de la cicatrice	Siège de la cicatrice par rapport au cancer	FORME HISTOLOGIQUE
9 HE	+	Caséofibreuse (tuberculeuse)	Intratumoral	Epidermoïde + quelques aspects glanduliformes
10 DJ	-	Caséofibreuse (tuberculeuse)	Au voisinage	Epidermoïde
11 PA	+	Caséofibreuse (tuberculeuse)	Intratumoral	Adénocarcinome muco-secrétant
12 MO	-	Caséofibreuse (tuberculeuse) et scléro-anthracosique	Intratumoral	Adénocarcinome et épidermoïde
13 PE		Caséofibreuse (tuberculeuse) et anthracosique	Intratumoral	Adénocarcinome, épidermoïde et anaplasique
14 LE	-	Fibreuse et anthracosique	Intratumoral	Adénocarcinome muco-secrétant

Pour DELARUE, encore le cancer doit prendre naissance au niveau ou aux dépens du foyer cicatriciel et non l'englober. Du fait du volume tumoral dans nos observations, il est très difficile de distinguer un foyer cicatriciel causal d'une cicatrice englobée par la tumeur.

Ces cancers sur cicatrice peuvent prendre tous les aspects histologiques des cancers broncho-pulmonaires et au sein d'une même tumeur, il est remarquable d'observer un polymorphisme parfois extrême associant plusieurs structures différentes (obs. 9 . 12 . 13).

Enfin, dernière entité d'individualisation plus récente, le carcinome à cellules géantes est plus rare. Nous en avons un bel exemple dans l'observation n° 16. Il se présente sous l'aspect d'une masse circonscrite périphérique pleine ou excavée. Histologiquement, on observe une pullulation de cellules cylindriques au sein desquelles prolifèrent des cellules d'aspect monstrueux et géant avec de gros plasmodes et des noyaux bourgeonnants et multiples. Ces cellules résulteraient d'une dédifférenciation des formes épidermoïde et glandulaire que l'on trouve associées ici sous forme d'ébauches. L'évolution particulièrement fâcheuse emporte le malade rapidement (5 mois dans notre observation) dans un tableau de cachexie avec métastases diffuses.

ooOoo

La lymphangite, macroscopiquement, se présente sous l'aspect d'un quadrillé blanc-grisâtre qui peut reproduire en certains endroits la topographie lobulaire. Ailleurs, il n'existe que quelques grains ou quelques bandes blanchâtres, localisées ou disséminées. Sur la tranche de section suivant le plan des bronches, on peut observer une infiltration blanchâtre cernant les pédicules bronchovasculaires et on a parfois l'impression d'un épaississement des parois bronchiques.

Le diagnostic macroscopique n'est pas toujours évident et c'est l'histologie qui parfois découvre les lésions. Elles sont assez variées mais leurs localisations péribronchovasculaire, périlobulaire et pleurale sont caractéristiques et constantes. On constate souvent une sclérose péribronchovasculaire et une sclérose des lymphatiques dilatés par la prolifération néoplasique.

Cette lymphangite est retrouvée 12 fois sur 16 dans nos observations. Il est intéressant de noter qu'elle est relativement plus fréquente dans le bronchiolo-alvéolaire où elle est quasi-constante (7 cas sur 8) que dans les autres périphériques (5 fois sur 8) où elle reste le plus souvent unilatérale ou localisée.

Les données anatomiques confirme bien la radiologie qui montre des images réticulo-nodulaires plus fréquentes et plus étendues dans le bronchiolo-alvéolaire.

	OBSERVATIONS	LYMPHANGITE	DIFFUSION DE LA LYMPHANGITE
BRONCHIOLO-ALVEOLAIRES	1 EM	+	Pulmonaire bilatérale
	2 DE	+	Pulmonaire unilatérale
	3 RI	+	Pulmonaire bilatérale
	4 PI	-	
	5 JO	+	Péricardique et ganglionnaire sus-claviculaire
	6 SC	+	Pumonaire uunilatérale
	7 GA	+	Pulmonaire bilatérale
	8 DU	+	Pulmonaire unilatérale
AUTRES PERIPHERIQUES	9 HE	+	Pulmonaire bilatérale
	0 DJ	-	
	1 PA	-	
	2 MO	+	Pulmonaire unilatérale
	3 PE	+	Pulmonaire unilatérale
	4 LE	+	Bronchique proximale unilatérale
	5 JU	-	
	6 WE	+	Pulmonaire unilatérale

Tableau des Métastases

rvations	Ganglion-naire	Diaphragme	Plèvre	Péricarde	Thyroïde	Cerveau	Foie	Rate	Rein	Surrénale	Squelette
1 EM	+										7 vertèbres + selle turcique
2 DE	+		+				2 pastilles +			1 nodule +	3 vertèbres +
3 RI	+					+	8 nodules +		+	1 nodule +	Ttes les vertèbres + bassin sternum
4 PI	+										
5 JO	+					+	1 nodule +		1 pastille +		6 vertèbres +
6 SC	+						20 nodules +				11 vertèbres + 2 côtes
7 GA	+					+	quelques nodules +			+	Ttes les vertèbres + sacrum
8 DU	+			+	1 nodule +					1 nodule +	
9 HE	+			+			Volumineuses métastases +		+	+	Deux vertèbres +
10 DJ	+										
11 PA	+					+	Volumineuse métastase +				
12 MO	+	+	+	+						1 nodule +	
13 PE	+						Multiples nodules +			1 nodule +	
14 LE	+	+				Multiples métastases +	9 nodules +	+		1 nodule des 2 côtés +	+ 3 vertèbres
15 JU	+		+	+		+					
16 WE	+					Volumineuse métastase +	Volumineuse métastase +	+			1 vertèbre +

La dissémination métastatique est largement plus étendue et diffuse que ne le laissait prévoir la clinique. Une seule fois, elle n'atteint que les ganglions médiastinaux -constamment envahis dans les autres observations-. Les autres métastases atteignent par ordre de préférence :

- le foie (10 cas)
- le squelette (9 cas)
- les surrénales (8 cas)
- le cerveau (7 cas)
- le péricarde (4 cas)
- la plèvre et le rein (3 cas chacun).

Il est intéressant de noter que les métastases osseuses, toujours très étendues aux vertèbres (parfois en totalité), aux côtes, au crâne, sont plus souvent retrouvées dans les bronchiolo-alvéolaires (6 fois sur 8) que dans les autres périphériques (3 cas sur 8). Les métastases pleurales, diaphragmatiques et péricardiques sont plus le fait des cancers sur cicatrice . Les métastases hépatiques, surrénaliennes et cérébrales se voient avec une égale fréquence dans tous les types.

Sur le plan histologique, ces essaimages à distance, reproduisent le plus souvent la forme histologique initiale. Cependant, dans 3 cas (obs. 1, 3 et surtout 5), les cellules métastatiques subissent une dédifférenciation marquée leur conférant un aspect parfois monstrueux, parfois fusiforme, souvent au sein d'un stroma-fibreux.

ooOoo

A titre comparatif, reproduisons le tableau de métastases de cancers des bronches distales. Malgré toute l'incertitude que comporte ce tableau, en raison de l'absence de vérification anatomique pour plusieurs cas, il semble que les métastases y soient moins nombreuses.

CANCERS PRIMITIFS DISTAUX
METASTASES

		Ganglions	Thyroïde	Foie	Pancréas	Rein	Surrénales	Squelette
1 - COC.	VERIFICATION ANATOMIQUE	++	Plusieurs + nodules			Un nodule +		
2 - THI					+			3 vertèbres +
3 - PEL								Plusieurs vertèbres +
4 - MED								
5 - PIE	ABSENCE DE VERIFICATION ANATOMIQUE	Métastase hépatique très probable - Décédé dans un tableau de cachexie terminale						
6 - GAL		Pas de métastase retrouvée cliniquement. Strontium radio-actif normal Décédé dans un tableau de cachexie terminale						
7 - GEN		Décédé dans un tableau d'hypertension intra-crânienne Aucune autre métastase retrouvée cliniquement						
8 - IMB.		Malade vivant en excellent état général (évolution depuis 1 an) Aucune suspicion de métastase						
9 - FRED.		Malade vivant en excellent état général (évolution : presque 3 ans) Aucune suspicion de métastase						

CONCLUSIONS

Les cancers broncho-pulmonaires périphériques sont définis par leur localisation anatomique, au-delà des bronches sous-segmentaires, contrairement aux cancers distaux situés sur les bronches segmentaires et sous-segmentaires.

Seize cas de périphériques ont été étudiés, se décomposant en huit bronchiolo-alvéolaires et huit autres dont six cancers sur cicatrice et deux où aucune cicatrice n'est retrouvée. Leur caractère primitif a pu être affirmé par la vérification anatomique complète, indispensable pour éliminer tout néoplasme digestif, rénal, pancréatique ou autre ayant pu essaimer au niveau du parenchyme pulmonaire.

Cette étude fait ressortir le potentiel très évolutif de ces cancers, souvent révélés par une métastase (4 fois osseuse, 2 fois cérébrale) alors que l'image radiologique et les signes pulmonaires sont des plus réduits.

Parmi les signes cliniques, la dyspnée, quand elle existe est toujours en rapport avec le stade avancé d'une lymphangite carcinomateuse, le plus souvent visible radiologiquement sous l'aspect d'images réticulo-micro nodulaires-Diffuse et retrouvée de façon quasi constante au cours de l'évolution du bronchiolo-alvéolaire, cette lymphangite est moins fréquente dans les autres périphériques où elle reste plus volontiers localisée autour du foyer néoplasique initial.

La bronchoscopie et surtout depuis quelques temps la fibroscopie ont pour objet d'éliminer toute anomalie jusque dans les bronches sous-segmentaires et peuvent laisser présumer du siège bien périphérique d'une opacité pulmonaire. Les prélèvements par biopsies étagées systématiques fournissent la preuve d'une lymphangite carcinomateuse dans un nombre appréciable de cas (4 fois sur 14).

L'évolution est souvent marquée par un premier stade localisé où tout se résume en la découverte d'une opacité sans aucun signe fonctionnel, suivi d'un deuxième stade annoncé par une diffusion lymphangitique pulmonaire. C'est également le stade des métastases, de sièges variés, atteignant par prédilection le rachis et le foie.

La vérification anatomique regroupe ces données, insiste sur l'intensité de la diffusion lymphangitique quasi constante des bronchiolo-alvéolaires et plus localisée des autres périphériques. Elle précise, en outre, l'étendue des métastases dont la plupart n'ont aucune traduction clinique.

Le traitement de ces cancers reste souvent très décevant. La chirurgie offrant les meilleurs délais de survie est certes la thérapeutique la plus souhaitable, même si son efficacité est limitée. Elle est rarement entreprise, en raison déjà d'une lymphangite étendue ou de métastases précoces. Une seule fois, elle a pu être réalisée dans de bonnes conditions (survie 6 ans 1/2). Comparativement aux cancers distaux, dont l'évolution est habituellement plus progressive et les métastases moins nombreuses, il peut sembler au premier abord que les délais de survie soient inférieurs, mais il faut tenir compte dans l'appréciation de celle-ci de la plus grande rareté des possibilités d'exerèse.

L'immunothérapie, encore au stade expérimental, satisfera-t-elle nos espoirs ? jusqu'alors, elle reste une thérapeutique d'appoint.

o o

o

Toutes ces données autorisent quelques conclusions d'ordre thérapeutique :

1° - Avant toute exerèse, il parait indispensable de rechercher:

a - Une métastase hépatique par la scintigraphie, vu sa fréquence et sa latence clinique.

b - Une métastase osseuse presque constante dans les bronchiolo-alvéolaires. Les radios systématiques principalement du rachis et la recherche du taux des phosphates alcalines doivent, si elles sont négatives, être complétées par un examen au strontium radio-actif.

On peut ainsi découvrir une extension osseuse infra-clinique, qui certes fait récuser l'intervention, mais permet d'emblée, si les lésions restent localisées, un traitement cobaltothérapique avant toute manifestation douloureuse.

2° - Lors de l'intervention sur un foyer isolé, il serait intéressant de pratiquer des biopsies pulmonaires sur le parenchyme restant à la recherche d'une lymphangite anatomique dont l'existence assombrirait le pronostic ultérieur.

ooOoo

B I B L I O G R A P H I E

ARANY L. S.

Carcinome bronchiolaire (cellule alvéolaire) asymptomatique pendant plus de 12 ans.

AM. REV. TUB. - Oct. 1958, 78, N° 4, 632

BARIETY M., DELARUE J. et RULLIERE R.

Les carcinomes bronchiques primitifs

MASSON & C° - Edit. PARIS 1967

BARIETY M., DELARUE J., PAILLAS J.

Les formes histologiques des cancers bronchiques

PM. 19 238 - 1948

BROUET G., CHRETIEN J., MARCHE J. et CORBE P.

Carcinome alvéolaire mucipare du poumon avec expectoration profuse. Etude anatomo-clinique

Presse Méd., 26 sept. 1956, 64, N° 68, 1548

BURTIN P.U.E.

Cancer alvéolaire du poumon (Adénomatose pulmonaire)

Thèse Paris, Mai 1953

CHOMETTE G., AURIOL M., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU C.

Les cancers broncho-pulmonaires. Formes anatomiques

REV. MED., Mai 1968, N° 15, p. 997/1004

CHOMETTE G., AURIOL M., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU C., DEPIERRE R.

Les épithéliomas broncho-pulmonaires à cellules géantes. Etude anatomo-clinique et signification.

BULL. CANCER 1967, Tome 54, p. 103/116

CHOMETTE G., SORS C., & AURIOL M.

Le cancer bronchiolo-alvéolaire du poumon. Etude anatomique et discussion nosologique.

BULL. CANCER, Janv.-Mars 1970, 61, n° 1, 105/120

DAVIS E.W.

Discussion of symposium on carcinoma of the lung
AM. J. ROENTGENOLOGY, 74, 440, 1955

DAVIS E.W., KATZ-SOL, PEABODY J.W.

Calcifications within the solitary pulmonary nodule. A fallible sign of benignity
AM. REV. TUBERC., 74, 106, 1956

DAVIS E.W., PEABODY J.W., KATZ-SOL

The Solitary pulmonary nodule
The J. of Thoraci Surg., 32, 728, 1956

DELARUE J., DEPIERRE D., ABELANET R., POINTILLART J. et PINAUDEAU Y.

A propos de 3 cas de cancers broncho-pulmonaires "sur cicatrice"
J. Fr. Méd. Chir. Th., 1964, 18/16, 703

DEMUTH L.

Le problème des cancers bronchiolo-alvéolaires du poumon (A propos d'un cas personnel)
Revue de la Littérature - Thèse Paris 1969, N° 942

DUFOURT A., SANTY P., GALY P., TOURAINE R.G., RIFFAT G.

Adenomatosis et soi-disant cancer alvéolaire. Les proliférations épithéliales intra-alvéolaires de type bronchique
SEM. HOP. PARIS, 1954, 30, p. 1208

FROMONT R. et DELORD M.

Modalités évolutives des cancers broncho-pulmonaires périphériques. Leur phase de latence et les enseignements du dépistage systématique.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor., 1963, 17, 799

GALIAN A.

Etude anatomo-clinique des lymphangites pulmonaires cancéreuses
Thèse PARIS 1962 N° 1201

GALY, CHARCOSSET, JALOUTON, PUTHOD et THEOCARIS

Cancers bronchopulmonaires sous-pleuraux développés sur cicatrice
J. F. Méd. et Chir. Thor., 1958, 12, 519

GELLER S.A. and TOKER C.

Pulmonary adenomatosis and peripheral adenocarcinoma of the lung
ARCH. PATH., 1969, 88, 148

GERNEZ-RIEUX C., VOISIN C., CLAYES C., PIAT G., FOURNIER P., et MARQUET V.

Cancer alvéolaire et bronchorrée hydromuqueuse.
Etude clinique, endoscopique et biologique
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1959, 13, N° 5, 612

GERNEZ-RIEUX C., BISERTE G., HAVEZ R., VOISIN C., CUVELIER R. et ROUSSEL P.

Intérêt de l'étude biochimique des protéines de l'expectoration dans le cancer bronchiolo-alvéolaire
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1963, 17, 799

HOOD R.T., GOOD C.A., CLAGETT O.T. and Mac DONALD J.R.

Solitary circomscribed lesions of the lungs
J. A. M. A., 152, 1185, 1953

LAGEZE P. et TOURAINE R.G.

La lymphangite cancéreuse métastatique pulmonaire
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1956, 10, N° 6, p. 663

LAGEZE P. et TOURAINE R.G.

Epithélioma bronchique périphérique primitif de type glandulaire avec lymphangite cancéreuse pulmonaire diffuse.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor., 1955, 9, N° 3, 357/362

LAGEZE P., TOURAINE R.G., MEREAUD P. et PERSILLON A.

Les données de la bronchoscopie dans la lymphangite cancéreuse métastatique
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1956, 10, N° 6, P. 663

LIEBON A.A.

Bronchiolo-alveolar carcinoma
Advances Internal Med., 1960, 190, 330

LATARGET M. et LATREILLE H.

Résultats du traitement chirurgical des cancers "périphériques" primitifs du poumon
Lyon Chir., janv. 1958, 54, N° 1, 79/84

LAMY P. et Coll.

Les carcinomes bronchiques périphériques (A propos de 42 observations)
Ann. Méd. Nancy, Juin-Juillet 1964, 3, 833/847

LUDERS C.J. und THEMEL K.G.

Die Narbenkrebse der Lungen des peripheren Lungencarcinoms
Wichow's Arch. für Patho-Anato., 325, 499, 1954

NEEF W., LEONHARDT P. et ZOCHERT J.

Extension tumorale et altération des grosses bronches dans le cancer bronchique périphérique

Zschr. Erkrank. Atmungs, 1970, 131, N° 5/6, 379

OUDET P. , ROEGEL E., BOHNER C., DELAGE J.

Les cancers alvéolaires primitifs du poumon

J. Fr. Méd. Chir. Thorac., 1963, 17, 759

OUDET P., WITZ.

Remaniements évolutifs des cancers bronchiolaires

Contribution à l'étude des cancers dits sur cicatrice

J. Fr. Méd. et Chir. Thor., 1960, 14, N° 6, p. 749/759

OUDET P., BOHNER C., DELAGE J. et ROEGEL E.

Le cancer alvéolaire primitif du poumon

Poumon et Coeur, 1964, 20, N° 2, 199

PERNOD J., SORS C., BOUSQUET C.

Sclérodermie et cancer du poumon de type dit "alvéolaire"

Presse Médicale, 1962, N° 25, p. 1265

POLICARD A., COLEET A., MARTIN J.C.

Sur l'importance des modifications inframicroscopiques de la paroi alvéolaire en pathologie pulmonaire

Presse Médicale, 1961, 69, N° 56, p. 2589

RAEBURN C. et SPENCER H.

Cancers du poumon sur cicatrice

Brit. J. Tuber. Dis. Chest., 1957, 51/3, 327

RAEBURN C. and SPENCER H.

Lung scar cancer

The British J. of Tub. and Dis. of the Chest., 51, 237, 1957

RICHARD J.R.

Carcinomatose bronchiolo-alvéolaire du poumon

Thèse, Paris, 1965, N° 379

RIGLER L.G.

A new roentgen sign of malignancy in the solitary pulmonary nodule

J. A. M. A., 157, 907, 1955

RIFFAT G.

Prolifération épithéliales intra-alvéolaires de type bronchique

Thèse Lyon 1952

SORS C., CHOMETTE G., LANCELIN B., BROCHERIOU C., KRIGER J.P. et AURIOL M.

Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires primitifs

Ann. Méd. interne, Février 1970, 121, N° 2, p. 163/179

STOEBNER M.P.

Le cancer alvéolaire du poumon ; considérations autopsiques

J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1963, 17, p. 793

TEGMEIER A.

Diagnostic et clinique du cancer périphérique bronchique

Zoch. Tub., 1965, 124, N° 1/2, 90

TURIAF J., MARLAND P., et SORS C.

Carcinose alvéolaire du poumon radiologiquement muette

J. Fr. Méd. et Chir. Thor., 1957, 11, 115

VOLUTER G.

Micro-carcinomes et cancers cicatriciels du poumon

Annales de Médecine, 1956n 57/3, 147

WATSON W.L. and SCHOTTENFELD D.

Survival cancer of the bronchus and lung, 1949-1962 : Comparaison of Men and Women patients

Dis. of the Chest., 1968, 53, 65

WATSON W.L. and SMITH R.R.

Terminal bronchiolar or alveolar cell carcinoma cancer of the lung Report of 39 cases

J. A. M. A., 1951, 147, 7

ZHEUTLIN N., LASSER E.C. et RIGLER L.G.

Anomalies bronchographiques dans le cancer du poumon à cellules alvéolaires. Un nouveau signe de diagnostic.

Dis. Chest., mai 1954, 542/549

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur SORS

Vu, le Doyen de la Faculté
NECKER ENFANTS-MALADES

M. le Professeur JEROME

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET